

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Graduação em Farmácia

**TERESA GARDENIA PEREIRA BRAGA**

**ANÁLISE DO IMPACTO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO REGISTRO DE PRODUTOS  
BIOLÓGICOS NO BRASIL**

BRASÍLIA-DF  
2016

**TERESA GARDENIA PEREIRA BRAGA**

**ANÁLISE DO IMPACTO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO REGISTRO DE PRODUTOS  
BIOLÓGICOS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção de Diploma de Graduação em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello

BRASÍLIA-DF  
2016

**Braga, TGP**

**“Análise do Impacto de Estudos Clínicos no Registro de Produtos Biológicos no Brasil”.**  
Brasília-DF, UnB, 2016. 106 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia,  
Universidade de Brasília.

**Orientador:** Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello

**Apresentação:** 27.06.2016

**[produtos biológicos] [estudos clínicos] [registro] [ANVISA]**

**TERESA GARDENIA PEREIRA BRAGA**

**ANÁLISE DO IMPACTO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO REGISTRO DE  
PRODUTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção de Diploma de Graduação em Farmácia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello  
(Presidente)  
Universidade de Brasília

---

Prof. Dra. Dayde Lane Mendonça da Silva  
(Membro titular interno)  
Universidade de Brasília

---

MSc. Neemias Silva de Andrade  
(Membro titular externo)  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BRASÍLIA-DF  
2016

*Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso à minha família, que em meio a tantas dificuldades, nunca permitiu que faltasse motivação para o estudo. O meu sucesso é resultado do amor de vocês e de todos os sacrifícios que enfrentamos juntos.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo amor infinito e pelas bênçãos diárias que me iluminam e fortalecem nesta caminhada.

À minha família, sentido maior da minha perseverança na conquista de um futuro melhor.

Um agradecimento especial ao meu pai Belarmino Morais Braga, meu incentivador e porto seguro, que durante o desenvolvimento deste trabalho foi chamado a viver uma nova vida no céu, deixando, certamente, muita saudade para aqueles que o amam.

Ao meu noivo, Virgílio de Matos Santos Castelo Branco, sinônimo de amor e companheirismo, presente de Deus em minha vida.

Ao meu orientador Mauricio Homem de Mello pela paciência e atenção comigo desde a minha chegada à Universidade de Brasília até a conclusão deste trabalho.

À Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) pelo acolhimento e auxílio neste TCC, bem como pela paixão transmitida na realização do serviço que prestamos à sociedade.

Aos servidores da ANVISA, pelo afinho com que trabalham na tentativa de promover uma vigilância sanitária de qualidade, zelando pelos interesses coletivos e protegendo a saúde da população.

*O começo de uma nova fase é a certeza de que o acúmulo de experiências foi o maior de todos os aprendizados e a segurança de que ficamos mais fortes. Essa metamorfose faz parte da vida e desabrocha para um conhecimento mais profundo do ser: a maturidade. No fundo, o que importa é fazer do hoje um dia melhor do que o ontem, porque o futuro... o futuro não nos cabe saber, apenas o sonho.*

*Teresa Gardenia Braga*

## RESUMO

BRAGA, Teresa Gardenia Pereira. “**Análise do Impacto de Estudos Clínicos no Registro de Produtos Biológicos no Brasil**”. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia-Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília 2016.

Os medicamentos biológicos são caracterizados por moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos (manipulação ou inserção de outro material genético - tecnologia do DNA recombinante -, alteração dos genes por irradiação, produtos químicos ou seleção forçada). No Brasil, a regulamentação em vigor que dispõe sobre as particularidades do registro de produtos biológicos é a RDC nº 55, de dezembro de 2010, cujo conteúdo foi amplamente discutido e revisado para a melhoria do processo de aprovação de novos produtos e a qualidade que este processo necessita. Seu texto preconiza o envio de dossiê completo composto pela caracterização do produto e descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na manufatura do medicamento, além de substanciais evidências de segurança e eficácia clínicas. A avaliação das necessidades e demandas de cuidado à saúde resulta no investimento acentuado em pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas farmacêuticas, conduzindo à disponibilização de terapias inéditas ou mais eficazes que aquelas comercializadas nos dias de hoje. A capacidade de desenvolvimento de novos medicamentos está relacionada ainda às competências para realização da etapa clínica da pesquisa, realizada em seres humanos, que consiste na investigação sobre os efeitos da administração do produto em teste a fim de comprovar sua segurança, sua eficácia, avaliar a dose recomendada e verificar a ocorrência de efeitos adversos. Dessa forma, subentende-se a necessidade de estabelecer critérios harmonizados com diretrizes bem fundamentadas que garantam a robustez dos resultados e das conclusões obtidas a partir de ensaios clínicos. Este trabalho objetiva, portanto, avaliar a qualidade da documentação instruída aos processos de registro de produtos biológicos submetida à ANVISA e destacar os aspectos relevantes no que concerne ao módulo de Estudos Clínicos. Para tanto, utilizando a base dados da ANVISA, foi feito um levantamento sobre as Exigências técnicas exaradas durante a análise de pleitos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016, a fim de verificar a conformidade da documentação analisada e as principais tendências apresentadas nesse processo. No período explorado, foram publicados 93 registros de produtos biológicos, dos quais 76 necessitaram de esclarecimentos adicionais, durante a análise, por meio de Exigências técnicas. Observou-se que 23% do total de Exigências relacionavam-se à comprovação de eficácia e segurança do produto, sendo 50%



dos questionamentos sobre a documentação clínica apresentada. Dentre os produtos indeferidos (52 processos), 73% tiveram solicitação de Exigências de estudos clínicos. Percebeu-se dessa forma que a qualidade dos estudos clínicos realizados está diretamente relacionada à capacidade de comprovação da eficácia e segurança de um novo medicamento e somente com um arcabouço clínico consistente é possível confirmar a adequabilidade do produto que almeja o mercado. Assim, sugere-se o estabelecimento de ferramentas que otimizem a avaliação de processos de registro de produtos biológicos à medida que garantem a validade dos dados apresentados, contribuindo para a condução de estudos apropriados que atendam efetivamente os requisitos regulatórios.

**Palavras chaves:** Produtos biológicos, Estudos clínicos, Registro, ANVISA

## ABSTRACT

BRAGA, Teresa Gardenia Pereira. **“Impact Analysis of Clinical Trials in the Registration of Biological Products in Brazil.”** Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia- Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília 2016.

Biologic drugs are characterized by complex molecules of high molecular weight obtained from biological fluids, animal tissues or biotechnological procedures (manipulation or insertion of other genetic material -NDA recombinant technology- or modification of genes by irradiation, chemicals or forced selection). In Brazil, the regulations providing for the biological products registration particularities is the RDC nº 55, December 2010, whose content has been widely discussed and reviewed to improve the new product approval process and the quality that this process needs. The RDC text presents the complete dossier submission made by the characterization of the product and detailed description of the production process, demonstrating consistency in the manufacture of the drug, as well as substantial evidence of clinical safety and efficacy. The assessment of health care's needs and demands results in large investments in research and development of new pharmaceutical drugs, leading to availability of new therapies or more effective than those marketed today. The new drug development capability is still related to the skills to perform the clinical stage of the research, carried out in humans, which is the research on the effects of administration of the product under test in order to prove its safety, effectiveness, assess the recommended dose and to verify the occurrence of adverse effects. Thus, it is understood the need to establish harmonized criteria with well-founded guidelines to ensure the robustness of the results and conclusions obtained from clinical trials. This work aims to assess the quality of the documentation to registration processes of biological products submitted to ANVISA and highlight the relevant aspects regarding the Clinical Studies module. Therefore, using the database of ANVISA, a survey was done on the technical demands have been entered during the analysis of biological product registration published between 2011 and May 2016 in order to verify the quality of the analyzed documentation and key trends in that case. In the explored period, there were published 93 records of biological products, of which 76 required further clarification, during the analysis, through technical demands. It was observed that 23% of the total demands were related to the efficacy and safety comprobation, of which 50% of the questionings were about the clinical documentation submitted. Among the rejected products (52 cases), 73% had demands requesting clinical studies. It was seen, the direct relation of the quality of clinical studies and the ability to prove efficacy and safety evidence of a new drug, and only with a consistent

clinical framework is possible to confirm the suitability of the product to the market. Wherefore, the study suggests the establishment of tools that optimize the evaluation of registration processes for biological products as ensure compliance of the data presented, contributing to conduct appropriate studies that effectively meet regulatory requirements.

**Key words:** Biological products, Clinical trials, Registration, ANVISA

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Visão geral do desenvolvimento de medicamentos: da descoberta ao uso clínico em 12 anos, em média (Fonte: SPEERS; KARLBERG, 2010).....	3
<b>Figura 2.</b> Desenvolvimento moderno de medicamento: cada seta representa um estudo clínico para um único medicamento em teste (Fonte: MASSUD FILHO, 2016).....	6
<b>Figura 3.</b> Fases do processo de P&D (Fonte: GOMES et al, 2012). .....	7
<b>Figura 4.</b> Esquema representativo das etapas de um estudo clínico, em que se observa a condução de fases de I-IV, sem, no entanto, apresentar limite temporal definido para a realização de cada uma delas (Fonte: MASSUD FILHO, 2016).....	9
<b>Figura 5.</b> A cadeia do medicamento, desde a pesquisa, o registro, a produção, a distribuição, a dispensação e a utilização pelo usuário. (Fonte: adaptado de SAID, 2004). .....	14
<b>Figura 6.</b> Fluxo para registro de produtos biológicos na ANVISA (Fonte: Portal ANVISA).....	31
<b>Figura 7.</b> Vias para registro de produtos biológicos no Brasil, segundo a RDC nº 55/2010. ....	32
<b>Figura 8.</b> Série histórica de publicações (deferimento e indeferimento) de processos de registro de produtos biológicos entre 2011 e maio de 2016. ....	53
<b>Figura 9.</b> Quantitativo (absoluto e percentual) de Exigências, por categoria, exaradas para os processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 a maio de 2016.....	60
<b>Figura 10.</b> Quantitativo (absoluto e percentual) de Exigências classificadas na categoria Eficácia/Segurança e referentes aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.....	64
<b>Figura 11.</b> Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas por subcategorias e referentes aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016. ....	68
<b>Figura 12.</b> Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas na subcategoria de Documentação Regulatória Clínica, referente aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.....	70
<b>Figura 13.</b> Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas na subcategoria de Documentação Adicional, referente aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016. ....	70
<b>Figura 14.</b> Quantitativo de processos de registro de produtos biológicos indeferidos relacionados à emissão de Exigência de Estudos Clínicos entre 2011 e maio de 2016. ....	72
<b>Figura 15.</b> Quantitativo de processos de registro de produtos biológicos indeferidos, discriminados por classe, e relacionados à emissão de Exigência de Estudos Clínicos entre 2011 e maio de 2016...	73

**Figura 16.** Percentual de assuntos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016..... 77

**Figura 17.** Quantitativo de assuntos de registro de produtos biológicos publicados, por ano, entre 2011 e maio de 2016..... 77

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> O processo de desenvolvimento de novos medicamentos. ....	13
<b>Tabela 2.</b> Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos. ....	20
<b>Tabela 3.</b> Códigos de Assunto para peticionamento de solicitações de registro de produtos biológicos na ANVISA.....	32
<b>Tabela 4.</b> Requerimentos regulatórios para registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, segundo a RDC nº 55/2010. ....	33
<b>Tabela 5.</b> Apresentação da classificação de Exigências exaradas para processos de registro de produtos biológicos entre 2011 e maio de 2016, detalhadas em categorias e subcategorias.....	50
<b>Tabela 6.</b> Número de publicações de deferimentos e indeferimentos por classe de produto biológico entre 2011 e maio de 2016. ....	54
<b>Tabela 7.</b> Tempo médio de tramitação (em dias) dos processos de registro de produtos biológicos por quantidade de manifestações entre 2011 e maio de 2016. ....	57
<b>Tabela 8.</b> Número de solicitações de registro de produtos biológicos, deferidas e indeferidas, por quantidade de manifestações entre 2011 e maio de 2016. ....	57
<b>Tabela 9.</b> Média de manifestações (envio de Notificações de Exigências) por classe de produto biológico e Status de publicação entre 2011 e maio de 2016. ....	58
<b>Tabela 10.</b> Tempo médio de tramitação (em dias) dos processos de registro de produtos biológicos, detalhados por classe, entre 2011 e maio de 2016. ....	59
<b>Tabela 11.</b> Quantitativo de Exigências por categorias e subcategorias exaradas para os processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016. ....	61
<b>Tabela 12.</b> Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas em subcategorias e referentes aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016. ....	67
<b>Tabela 13.</b> Quantitativo do número de Exigências de Estudos Clínicos por classe de produtos biológicos e referente aos processos de registro publicados entre 2011 e maio de 2016.....	71
<b>Tabela 14.</b> Quantitativo de assuntos de registro de produtos biológicos deferidos e indeferidos por ano, entre 2011 e maio de 2016. ....	80

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AFE	Autorização de Funcionamento de Empresa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CP	Consulta Pública
DATAVISA	Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária
DOU	Diário Oficial da União
EMA	European Medicines Agency
FDA	United States Food and Drug Administration
FP	Formulários de Petição
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
GGFIS	Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária
GPBIO	Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
GRU	Guia de Recolhimento da União
ICH	International Conference on Harmonization
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LF	Licença de Funcionamento
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD	Pharmacodynamic
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PK	Pharmacokinetics
PMR	Plano de Minimização de Risco
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
TFVS	Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária
UNIAP	Unidade de Atendimento ao Público

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	1
1.1.	A Inovação no Setor Farmacêutico e o Desenvolvimento de Medicamentos .....	1
1.2.	Da molécula ao medicamento .....	2
1.3.	A fase clínica.....	7
1.3.1.	Estudos de Fase I .....	10
1.3.2.	Estudos de Fase II .....	11
1.3.3.	Estudos de Fase III .....	12
1.3.4.	Estudos de Fase IV.....	12
1.4.	A vigilância sanitária e o registro de medicamentos.....	13
1.5.	O registro de medicamentos no Brasil - O papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) .....	15
1.6.	O registro de medicamentos no mundo: uma perspectiva de harmonização.....	18
1.7.	Os produtos biológicos e suas especificidades .....	20
1.8.	A regulamentação de registro de produtos biológicos no Brasil .....	24
1.9.	O fluxo atual para o registro de produtos biológicos na ANVISA.....	29
1.10.	O perfil de estudos clínicos para registro de produtos biológicos no Brasil .....	36
1.11.	O perfil de estudos clínicos para registro de produtos biológicos no mundo .....	43
2.	OBJETIVOS .....	45
2.1.	Geral:.....	45
2.2.	Específicos: .....	45
3.	METODOLOGIA.....	46
3.1.	Análise documental.....	46
3.2.	Coleta de dados.....	47
3.3.	Análise qualitativa de dados .....	50
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	51
5.	CONCLUSÕES.....	81
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	85



## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. A Inovação no Setor Farmacêutico e o Desenvolvimento de Medicamentos**

O aprimoramento e a ampliação dos meios disponíveis de tratamento são estimulados pelas necessidades e demandas do mercado farmacêutico. Nos últimos setenta anos, o desenvolvimento de novos medicamentos revolucionou a prática médica, disponibilizando alternativas para doenças antes intratáveis (OLIVEIRA, 2006).

O reflexo gerado pelo surgimento de novas terapias para tratar doenças crônicas e a sua implicação na qualidade de vida mundial são inegáveis, contribuindo entre outras coisas para o significativo aumento da expectativa de vida de uma população saudável (MASSUD FILHO, 2016).

A terapia medicamentosa, por sua vez, merece grande destaque entre as ferramentas de cuidado à saúde. Com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, os medicamentos são considerados importantes protagonistas no equilíbrio entre o estado de saúde e doença do indivíduo que deles faz uso. Sua aplicação terapêutica se resume no restabelecimento da saúde e na direta intervenção no avanço de distúrbios ou danos, podendo levar à cura ou ao alívio de doenças, ao passo que também podem propiciar o aparecimento de agravos (GANDOLFI, 2002).

À medida que estão presentes cada vez com mais frequência no dia-a-dia de seus usuários, os produtos farmacêuticos apresentam uma íntima relação entre as características de qualidade, segurança e eficácia requeridas e a viabilização do alcance de seus objetivos pretendidos com o menor risco possível.

Nesse sentido, se observa o rigor exigido para a disponibilização dos medicamentos ao mercado, baseado em exaustiva regulamentação. Essa mobilização quanto à garantia da qualidade na produção de medicamentos se faz tanto necessária quanto a credibilidade que o usuário deposita sobre o produto que está disponível para o seu consumo.

Por intermédio de estudos científicos que precedem o lançamento de um novo produto, estabelece-se a composição, a indicação, a dosagem, e as contraindicações para seu uso seguro, tendo como base as observações registradas nos experimentos conduzidos com o medicamento candidato. Todo esse arcabouço é considerado na concessão de registro do produto, destacando a qualidade dessa avaliação na expectativa de melhoria da prática clínica.

Ao mesmo tempo, o medicamento também exibe seu valor comercial à proporção que requer investimento considerável em pesquisa e promoção, dentro de critérios metodológicos e legais rígidos, em um setor de grande concorrência (SAID, 2004).

A demanda persistente e a necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos médicos que sejam eficazes e seguros, ou com maior eficácia e segurança que os tratamentos já conhecidos, incrementam a descoberta de novos medicamentos e os investimentos em atividades de pesquisa e desenvolvimento (SPEERS; KARLBERG, 2010).

Baseada em ciência, a indústria farmacêutica tem concentrado esforços em inovações tecnológicas que permitam diferencial competitividade entre empresas e países, garantindo a sua vitalidade no mercado de desenvolvimento de novos fármacos (SILVA, 2014). O domínio do conhecimento específico e a capacidade tecnológica observada são fatores que determinam a maturidade industrial e que, diretamente, influenciam o desenvolvimento de novos medicamentos (VIEIRA, 2006).

No setor farmacêutico a inovação se constitui por um processo variado e contínuo, geralmente baseando-se em duas formas de atuação: a produção de medicamentos cujos fármacos são novas entidades moleculares ainda desconhecidas e o desenvolvimento de medicamentos que já estão no mercado por meio de pequenas alterações nos mesmos (NIHCM Foundation, 2002 *apud* GAVA, 2005).

A definição do que é verdadeiramente uma inovação envolve o interesse comercial do setor privado num mercado consumidor garantido em oposição ao interesse do governo em fomentar o combate de determinadas doenças, tais como àquelas tidas como negligenciadas (GAVA, 2005).

Os custos reais associados ao processo de desenvolvimento de novos medicamentos limitam o avanço terapêutico. Um medicamento é considerado uma inovação, do ponto de vista terapêutico, quando apresenta vantagens clínicas sobre os medicamentos já comercializados, representando benefício real ao público alvo (GAVA, 2005).

## **1.2. Da molécula ao medicamento**

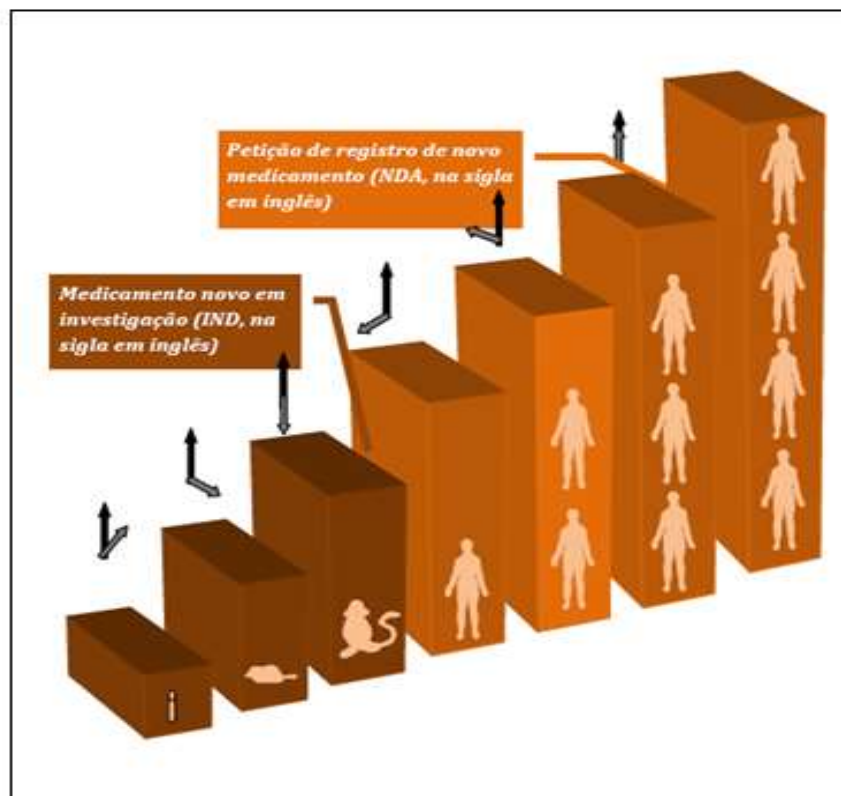
A pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um medicamento novo é por si só um processo complexo e dispendioso, à medida que demanda vultoso investimento de capital, de tempo e mão-de-obra especializada. Ao mesmo tempo, a chance de sucesso de um projeto é muito baixa, o que justifica a necessidade de considerações preliminares e avaliativas na fase inicial do

processo que considere a sua viabilidade. Tradicionalmente dividida em etapas, a P&D requer uma expertise concentrada no conhecimento do fármaco para o qual se almeja a introdução no mercado (VIEIRA; OHAYON, 2006).

Estima-se que apenas um dentre 14 novos medicamentos que são avaliados alcançam, de fato, o mercado, sendo esse fato devido à alta taxa de exclusão por efeitos adversos imprevistos ou efeitos terapêuticos insuficientes (SPEERS; KARLBERG, 2010).

Dessa forma, um planejamento estratégico minucioso para o desenvolvimento de um medicamento requer distintas avaliações, exigindo competências de diferentes áreas do conhecimento e englobando uma cadeia de eventos que transcendem as etapas não clínicas e clínicas (MASSUD FILHO, 2016).

Estudos sequenciais são realizados ao longo do processo e incluem etapas distintas e ao mesmo tempo complementares para identificação de todos os aspectos do produto em estudo, desde informações pré-clínicas sobre a estrutura molecular e ação, informações sobre fabricação, formulação e estudos em animais, até resultados de testes em seres humanos, apresentando a ação farmacológica, dosagem, efeitos preventivos ou curativos e potenciais efeitos adversos (Figura 1).



**Figura 1.** Visão geral do desenvolvimento de medicamentos: da descoberta ao uso clínico em 12 anos, em média (Fonte: SPEERS; KARLBERG, 2010).

A identificação de características da molécula candidata em fases iniciais é fundamental para o desenvolvimento eficiente de novos medicamentos, uma vez que possibilita o planejamento de estratégias adequadas para estudos de fase avançada considerando o perfil encontrado, podendo ser necessária a condução de estudos adicionais (ICH, 1997).

Após a descoberta de um novo fármaco, qual seja fortuitamente ou advinda de programas de triagem de pesquisas elaboradas, identifica-se um princípio-ativo, chamado “composto líder”, com atividade biológica ou farmacológica e a partir de então pode-se criar protótipos químicos, estendendo esses conhecimentos para o desenvolvimento de compostos análogos (SAID, 2004).

Em seguimento a esta etapa de descobertas, o novo fármaco passa para um processo de caracterização quanto aos seus efeitos farmacológicos e toxicológicos e quanto à sua aplicação terapêutica potencial. Verifica-se ainda na etapa de pré-formulação, a formulação adequada para o produto, de modo que permita o desenvolvimento de formas farmacêuticas estáveis, biologicamente disponíveis, que possam ser produzidas em larga escala (SAID, 2004).

A avaliação da atividade farmaco-toxicológica de um novo candidato a medicamento envolve ensaios *in vitro* e *in vivo*, que podem ser realizados ao longo de todas as etapas de seu desenvolvimento. Esses ensaios são fundamentais para fornecer a base do conhecimento acerca da farmacodinâmica e a possibilidade de adentrar posteriormente nos estudos clínicos. Nos estágios iniciais do processo de desenvolvimento não clínico avalia-se a possível interação e a seletividade da substância teste sobre o alvo terapêutico desejado em estudos *in vitro*, sendo possível delinear com estes conhecimentos estudos *in vivo* que visam confirmar a eficácia em determinado modelo biológico (MASSUD FILHO, 2016).

Os modelos animais podem gerar informações relevantes sobre a eficácia não clínica de uma substância, porém a patofisiologia em animais pode diferir daquela observada em humanos. Além disso, existem diferenças metabólicas entre as espécies, o que pode resultar em alteração de atividade farmacológica ou toxicológica da substância teste, gerando resultados inconclusivos. Embora os ensaios em animais sejam indispensáveis para guiar os estágios iniciais do desenvolvimento do produto, especialmente para a tomada de decisão de continuar ou não o projeto, a confirmação do efeito proposto será dada somente após os testes em humanos (MASSUD FILHO, 2016).

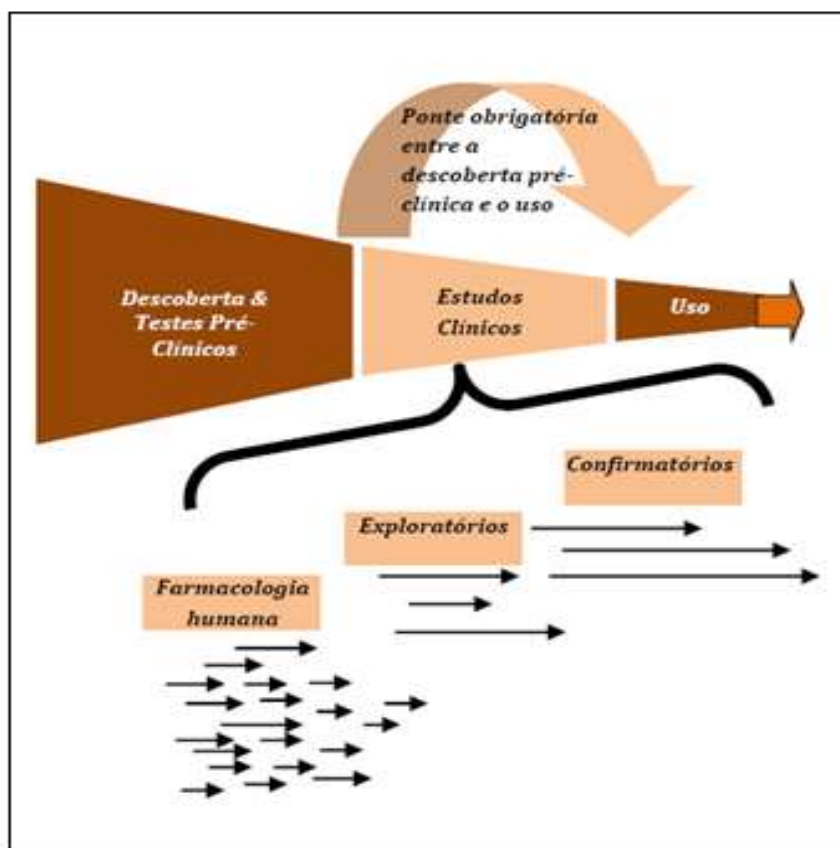
A fase não clínica deve, portanto, prover o conhecimento de dados importantes para a determinação da natureza da intervenção e para o planejamento de estudos em humanos,

abrangendo informações sobre a duração e a exposição total proposta para os pacientes, características do fármaco, doença ou condição alvo para tratamento, uso em populações especiais e via de administração (ICH, 1997).

Segundo o Guia E8 do ICH (1997), os estudos não clínicos incluem a avaliação toxicológica, farmacológica e farmacocinética que respaldam os estudos clínicos, uma vez que são capazes de avaliar o mecanismo de ação da substância ativa e sua base farmacológica, a relação entre a dose-resposta ou concentração-resposta com a duração do efeito, potenciais vias de administração, efeitos farmacológicos sobre os principais sistemas e respostas fisiológica, além de estudar a absorção, distribuição, metabolização e excreção da substância.

Os estudos clínicos fazem a ponte necessária entre a descoberta de uma nova molécula e seu uso na prática clínica (MASSUD FILHO, 2016). Ensaio clínico são estudos sistemáticos de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança (OPAS, 2005).

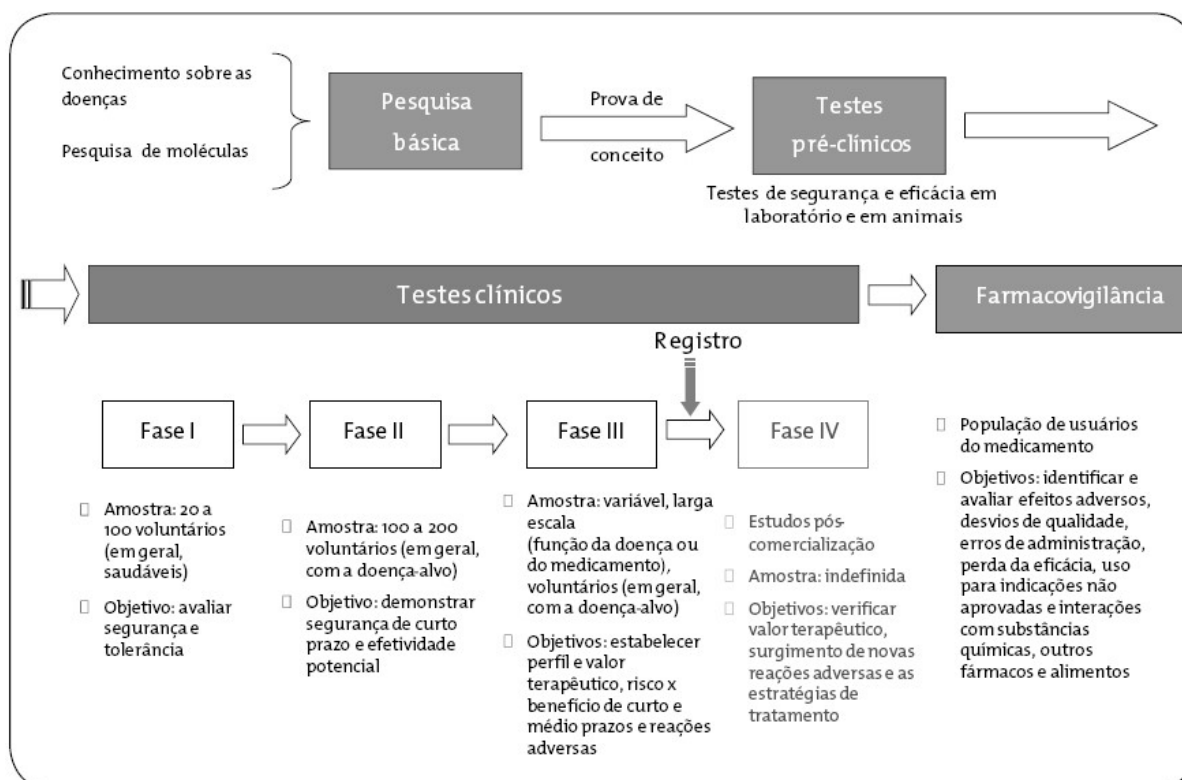
Assim, o teste clínico do produto consiste de ensaios sobre a farmacologia humana, a pesquisa exploratória em pacientes com o distúrbio visado, além de estudos em larga escala, através dos quais a segurança e eficácia dos produtos são comparados ao melhor tratamento atual disponível no mercado (Figura 2).



**Figura 2.** Desenvolvimento moderno de medicamento: cada seta representa um estudo clínico para um único medicamento em teste (Fonte: MASSUD FILHO, 2016).

O desenvolvimento de novos produtos medicinais envolve, em média, seis anos de pesquisa pré-clínica e seis anos de pesquisa clínica. A fase de testes clínicos, por sua vez, pode demandar 30 estudos clínicos para um único composto (MASSUD FILHO, 2016).

Cada etapa do processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, portanto, tem uma dinâmica própria, com especificidade e competências diferentes entre si, incluindo todas as atividades necessárias para a identificação e a validação do alvo terapêutico e das moléculas candidatas até o seu registro para comercialização. A Figura 3 ilustra a sequência de eventos que ocorrem desde a pesquisa básica inicial, culminando no registro e acompanhamento permanente do uso de medicamentos (GOMES et al, 2012).



**Figura 3.** Fases do processo de P&D (Fonte: GOMES et al, 2012).

### 1.3. A fase clínica

À primeira vista, a metodologia empregada para a condução de estudos clínicos parece compreensível, mas existem muitos fatores a serem considerados para o desenvolvimento de um bom estudo.

Um estudo clínico é definido como:

(...) qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto (s) e/ou identificar reações adversas ao (s) produto (s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (EMEA, 1997).

A avaliação da aplicabilidade do produto candidato tem como ferramenta definitiva o ensaio clínico, uma vez que este representa uma atividade fundamental de investigação que potencializa a melhoria da qualidade do cuidado à saúde e do controle econômico, enquanto sugere tratamentos alternativos na prática clínica.

A definição de estudo clínico sugere ser este um ensaio prospectivo que compara risco e benefício de uma intervenção em seres humanos. O conceito de prospecção se refere ao acompanhamento dos sujeitos de pesquisa durante determinado tempo a partir de T0 (tempo

inicial), em oposição a estudos de caso-controle, um tipo de estudo observacional retrospectivo, em que a amostra é selecionada a partir da presença ou ausência de um evento ou condição de interesse e não é acompanhada diretamente desde o início do estudo, servindo-se da coleta de dados retrospectivos (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

Em um estudo clínico são empregadas técnicas de intervenção simples ou combinadas de forma padrão objetivando a mudança de determinado aspecto estudado. A avaliação do histórico natural de uma doença sem intervenção ativa consiste de um estudo observacional e, portanto, não caracteriza um estudo clínico. (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

Sabe-se que o principal objetivo da pesquisa clínica é o de contribuir para a evolução do conhecimento disponível acerca da terapêutica usual, de forma que, se apropriadamente desenhada e eticamente executada, é capaz de testar e renovar conceitos ou ainda contestar teorias e tratamentos em uso, beneficiando com seus resultados, extensivamente, todas as pessoas (LIMA, J.S. et al. 2003).

As pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica envolvendo seres humanos devem estar fundamentadas na experimentação prévia, realizada em laboratórios, utilizando-se animais ou outros modelos experimentais e comprovação científica, quando pertinente (MS, 2013). Dessa forma, é fundamental assegurar a acurácia e qualidade dos dados, bem como a sua integridade, confiabilidade e reprodutibilidade, ao mesmo tempo em que é garantida a segurança dos sujeitos envolvidos.

Geralmente, uma nova intervenção é comparada ou utilizada em concomitância com a terapia padrão definida pelos protocolos clínicos atuais. Caso não esteja disponível uma terapia padrão ou o estudo não seja desenhado neste sentido é adequada a comparação do grupo de intervenção com um grupo sem tratamento ativo, de forma que este último receba somente placebo ou não seja tratado com nenhuma outra alternativa (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

A utilização de placebo é um assunto eticamente questionável, uma vez que envolve aspectos relacionados ao respeito à dignidade humana dos participantes que podem ter tratamento diferenciado e com chances de sucesso reduzidas em virtude da gravidade e complexidade do quadro clínico. Assim, dispõe-se que, quando for previsto o uso de placebo, a justificativa deve ser plenamente ponderada em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-os com os melhores métodos profiláticos,

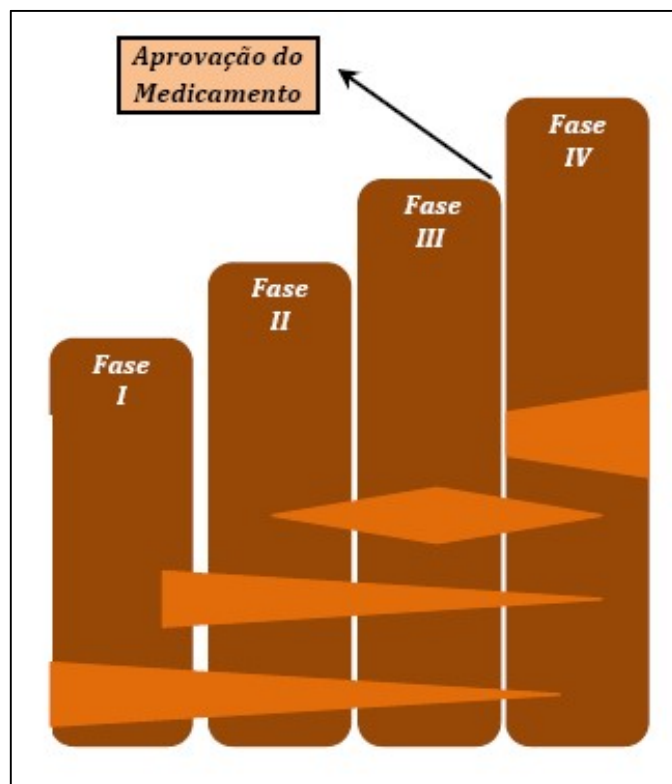


diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento (MS, 2013).

Friedman (2010) considera que a presença de um grupo controle permite a comparação com o grupo em que a intervenção é aplicada. Assim, é necessário o recrutamento de participantes com características tais que permitam atribuir as diferenças de resultados ao efeito da intervenção no grupo submetido ao teste.

A distinção entre intervenções de eficácia e intervenções de segurança é um tanto inapropriada, quando se objetiva a obtenção de respostas para questões de saúde pública e clínicas, independentemente da configuração em que elas foram desenvolvidas.

Por uma questão de didática e de uso comum, as fases seguem uma lógica temporal em que as informações são obtidas de forma gradativa, a fim de influenciar o plano estratégico da fase seguinte, até a fase final, e podem ser definidas conforme a Figura 4.



**Figura 4.** Esquema representativo das etapas de um estudo clínico, em que se observa a condução de fases de I-IV, sem, no entanto, apresentar limite temporal definido para a realização de cada uma delas (Fonte: MASSUD FILHO, 2016).

A prática clássica subdivide os estudos clínicos em fases I-IV pelas quais os ensaios são conduzidos e sem, entretanto, se apropriar de delimitações definidas, podendo ocorrer o início de uma fase tardia concomitante a uma fase tida como precoce.

### 1.3.1. Estudos de Fase I

A Fase I se caracteriza como o início da administração do fármaco candidato a medicamento em seres humanos (ICH, 1997). Após as observações pré-clínicas feitas *in vitro* e/ou em modelos animais é importante a verificação inicial do comportamento do fármaco em humanos.

Geralmente, recrutam-se voluntários saudáveis, porém podem ser utilizados pacientes que não tiveram sucesso com as terapias existentes. O objetivo principal é estimar a tolerabilidade da substância e caracterizar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos em humanos. São, portanto, obtidos dados sobre a disponibilidade e distribuição do protótipo candidato, fornecendo, além disso, uma avaliação preliminar da atividade associada ao medicamento.

Nesta fase também é realizado o escalonamento de doses, de forma a atingir a dose máxima tolerada, assegurando que os participantes recebam doses seguras. Segundo Friedman (2010), dados de literatura apresentam discussões sobre a extrapolação de doses iniciais em humanos partindo de modelos animais ou sobre a forma apropriada de intensificar os níveis das doses aplicadas para atingir a dose máxima tolerada. Essa estimativa deve ser iniciada com uma dose reconhecidamente baixa e escalonada até se obter um nível pré-determinado de toxicidade.

Comumente, um número pequeno de voluntários, normalmente 3, passa a receber determinada dose contínua e tem esse nível aumentado à medida que não são observadas alterações de toxicidade. Se, porém, qualquer um dos participantes apresentar certo nível de toxicidade não esperada, um novo grupo de participantes é submetido ao estudo com a mesma dose, podendo esta ser aumentada caso os novos voluntários não desenvolvam o comportamento anteriormente visto. Se uma toxicidade adicional for detectada, o incremento de doses é encerrado e considera-se esta dose ou a dose anterior como a dose máxima tolerada. Dessa forma, a dose máxima tolerada é definida quando aproximadamente um terço dos participantes apresenta níveis de toxicidade inaceitáveis, podendo esta definição ser variável, em casos específicos como nas pesquisas envolvendo antineoplásicos (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

É importante que os riscos para os participantes sejam detalhadamente avaliados antes de cada estudo fase I, especialmente durante a transição da etapa pré-clínica para o estudo primeiro em humanos, levando em consideração todos os aspectos do produto testado. Diretrizes para gerenciamento de risco devem ser seguidas e os envolvidos devem cuidar para

a monitorização e segurança dos ensaios. Nesse sentido, situações de contorno devem ser pensadas e estarem disponíveis para eventos não esperados que atentem contra a saúde dos participantes do estudo, de forma que eles possam ser rapidamente controlados e revertidos (SPEERS; KARLBERG, 2010).

### **1.3.2. Estudos de Fase II**

Após a definição da dose ou do intervalo de dose do estudo, avalia-se a atividade biológica do fármaco. Esta análise pode ser caracterizada pela comparação com grupos controle, controles históricos ou com o estado individual pré-tratamento x estado pós-tratamento. Devido à imprecisão em relação à dose-resposta, podem ser empregadas intervenções com variados braços e variadas doses, monitorando a concentração plasmática e a variação na taxa metabólica de participantes selecionados criteriosamente. O desenho desta fase é baseado na qualidade e adequação da fase I, sendo os seus resultados, por sua vez, responsáveis pela concepção do ensaio de fase III.

Numa primeira etapa, eliminam-se os pretensos fármacos com pouca ou nenhuma atividade a partir da observação em um pequeno número de participantes. Se o nível de atividade estimada for superior ao limite de especificação determinado pelo investigador, um número maior de participantes será melhor avaliado quanto à taxa de resposta ou efeito farmacológico. O tratamento é considerado ativo quando uma porção significativa de participantes no estudo fase II respondeu à intervenção. (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

A eficácia do futuro medicamento é então avaliada em cerca de 3 a 6 estudos fase II, envolvendo entre 200 a 600 participantes de uma população relativamente homogênea. Também é possível avaliar potenciais desfechos do estudo, regimes terapêuticos, uso de medicamentos concomitantes e populações-alvo. Geralmente curtos, duram semanas ou meses e requerem monitorização cuidadosa de cada participante durante todo o tempo da pesquisa. (SPEERS; KARLBERG, 2010).

O objetivo principal desses estudos é a exploração da eficácia terapêutica em pacientes-alvos, além de estimar a dosagem correta para estudos posteriores e fornecer a base para o desenho, desfechos e metodologias relacionadas do estudo confirmatório. Algumas metodologias sobrepõem os objetivos da fase II àqueles da fase III a fim de aumentar a sua eficiência.

### **1.3.3. Estudos de Fase III**

Este ensaio é geralmente concebido para confirmar a eficácia da nova intervenção e, assim, o seu valor na prática clínica, a partir da combinação dos dados obtidos nas fases anteriores. Ressalta-se que o conhecimento acerca da segurança da intervenção proposta também é necessário para a plena avaliação de seu risco-benefício.

Em grande amplitude, envolve um número substancial de participantes, normalmente 500 a 3000 participantes, em estudos controlados e randomizados que comparam o novo medicamento aos tratamentos padrões atuais para a doença relevante. A duração do estudo é variável, podendo se estender por semanas até muitos anos. (SPEERS; KARLBERG, 2010).

Seu objetivo principal é, portanto, a demonstração ou confirmação do benefício terapêutico a partir do uso de desfecho (s) clínico (s) importante (s), ao invés de desfecho (s) substituto (s). Assim, os estudos são planejados para confirmar evidências preliminares coletadas durante a fase de pesquisa clínica exploratória e se seu uso na indicação e populações de pacientes específicas é, de fato, eficaz e seguro.

Ainda podem ser realizados desenhos de estudo que estudem o produto em populações expandidas de pacientes, em diferentes estágios da doença, ou como terapia combinada com outro medicamento.

### **1.3.4. Estudos de Fase IV**

O acompanhamento em longo prazo permite a melhor apreciação das características de um produto novo, uma vez que eventos adversos podem ser identificados somente após o uso prolongado da substância em teste, em um número significativo de indivíduos expostos. Por isso, adota-se um mecanismo de monitoramento contínuo posterior à aprovação regulatória, denominado Estudo de Fase IV.

A amostra utilizada nos estudos clínicos, mesmo com número de participantes mais elevado nas fases finais, é uma estimativa superficial do comportamento esperado do novo produto em milhões de usuários que compõem o mercado de consumo.

Combinando-se as informações incompletas extraídas de estudos com duração relativamente curta e com tamanho limitado da população envolvida, tem-se que somente quando da ocorrência de estudos maiores de fase IV ou a partir da maior experiência clínica, o

equilíbrio entre benefícios e riscos pode ser definido com mais sensatez (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

Os estudos de farmacovigilância são atualmente exigidos pelas autoridades regulatórias e requerem a avaliação de variáveis adicionais que melhorem o entendimento das capacidades e usos de um medicamento.

Assim, o desenvolvimento do medicamento pode ser continuado mesmo após a aprovação inicial, com estudos para indicações novas ou modificadas, novos regimes de dosagem e novas vias de administração ou populações de pacientes adicionais (SPEERS; KARLBERG, 2010).

Parafrazeando os autores Tognoni & Laporte (1989 apud GAVA, 2005), “(...) os ensaios clínicos prévios a comercialização (...) são só uma primeira impressão parcial dos seus efeitos potenciais”.

A Tabela 1 resume todas as fases dos ensaios clínicos em termos de objetivos e atividades envolvidas, tempo médio de duração e taxa de sucesso em cada fase do processo.

**Tabela 1.** O processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

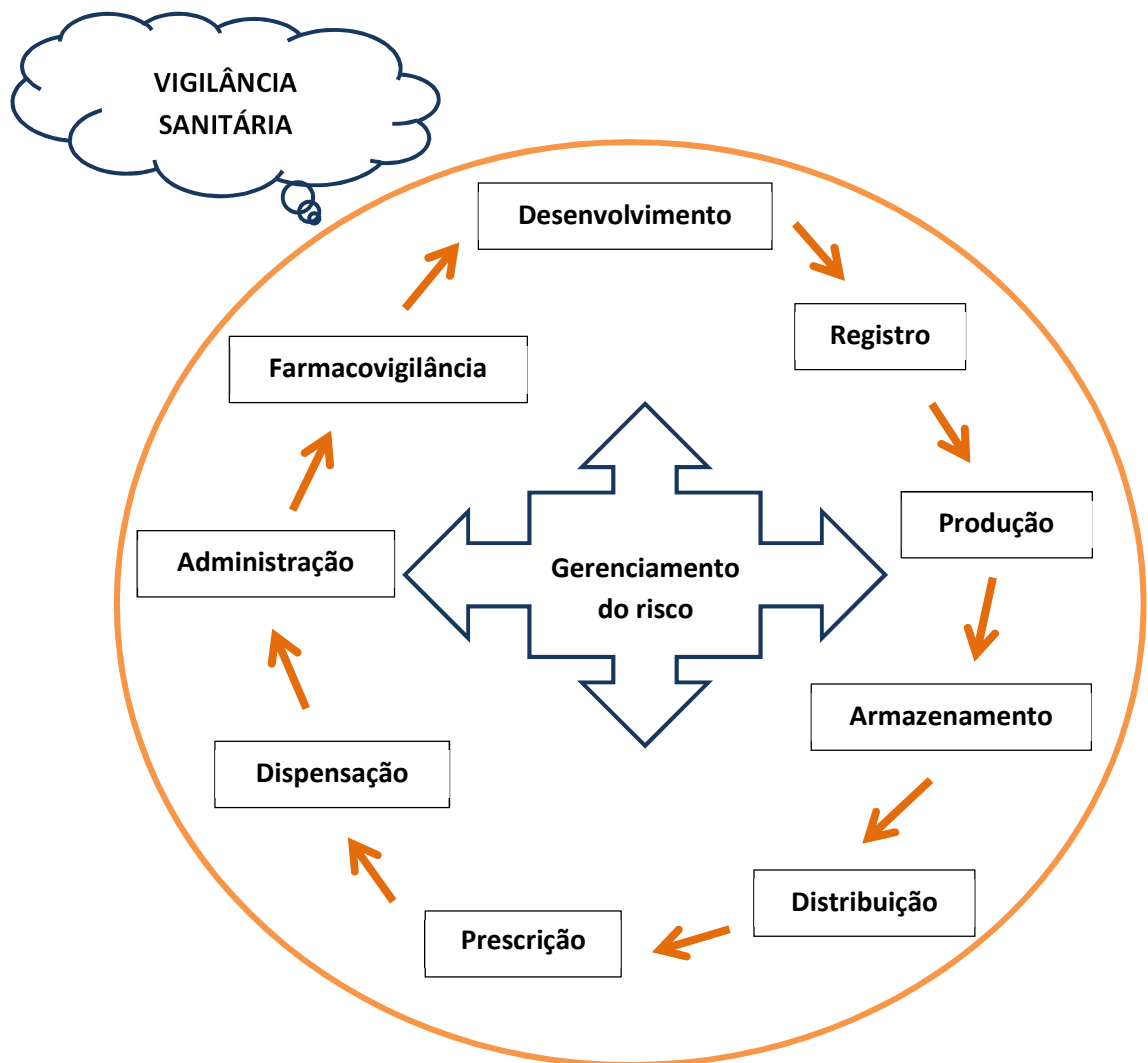
	Descoberta/testes Pré clínicos	Testes Clínicos			
		Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
<b>Nº de anos</b>	6,5	1,5	2	3,5	Pesquisa pós-comercialização
<b>População testada</b>	Estudos <i>in vitro</i> e em animais	20 a 100 voluntários sadios	200 a 600 pacientes voluntários	500 a 3000 pacientes voluntários	
<b>Objetivo</b>	Acessar segurança, atividade biológica e formulação	Determinar segurança e dosagem	Avaliar eficácia, investigar efeitos colaterais	Confirmar eficácia, monitorar reações adversas	
<b>Taxa de sucesso</b>	500 compostos avaliados	5 entram em testes			1 entra no mercado

Fonte: adaptado de QUENTAL; SALLES FILHO, 2006.

#### 1.4. A vigilância sanitária e o registro de medicamentos

A cadeia do medicamento, ilustrada na

Figura 5, possui importância determinante sobre as características intrínsecas ao fármaco e, portanto, se faz necessária a definição de regras capazes de monitorar cada elo dessa cadeia.



**Figura 5.** A cadeia do medicamento, desde a pesquisa, o registro, a produção, a distribuição, a dispensação e a utilização pelo usuário. (Fonte: adaptado de SAID, 2004).

Caracterizados como produtos especiais, os medicamentos merecem um olhar cuidadoso e exigem uma legislação rigorosa na busca da minimização dos riscos envolvidos em sua utilização, uma vez que não é possível eliminá-los completamente (SILVERMAN; LEE, 1983).

Além disso, justifica-se a necessidade de extensa regulamentação sobre os produtos ofertados ao mercado pelo fato de o consumidor ser vulnerável à assimetria de informação e, nessa condição, confiar no amparo dado pela Agência reguladora na garantia da segurança à saúde (GAVA, 2005).

O instrumento disponível à vigilância sanitária e que permite o acompanhamento, a avaliação e o controle de produtos sob o seu regime é o monitoramento (ROUQUAYROL; ALMEIDA FILHO, 2003).

No contexto da regulação sanitária, o registro de medicamentos se destaca como um instrumento por meio do qual o Estado, na figura do órgão regulador, deve atuar como mediador entre os interesses das empresas produtoras de medicamentos que pleiteiam o registro de seus medicamentos, frente aos interesses da saúde pública, zelando por sua defesa e proteção (SAID, 2004).

Dessa forma, o registro sanitário é capaz de controlar a entrada de todos os medicamentos no mercado e constitui a base de informações para ações de controle e fiscalização do consumo no país.

A racionalidade da liberação de medicamentos exige a determinação de situações clínicas, indicações de seus benefícios em relação ao risco e de parâmetros de eficácia e segurança, impondo, além disso, a comprovação científica por meio de estudos experimentais em animais e provas clínicas em humanos.

Segundo SAID (2004), o momento da solicitação de um registro compreende grandes interesses. Para a indústria farmacêutica, é o momento da socialização de seu produto, da autorização da venda, da agregação de valor à mercadoria; para a vigilância sanitária, é mais um risco a ser monitorado; e para o usuário, é mais uma alternativa de tratamento disponível.

À vista disso, a avaliação de solicitações de registro de medicamentos deve ser conduzida com a responsabilidade e o rigor necessários, uma vez que representa uma das principais ações de proteção à saúde dos futuros consumidores.

### **1.5. O registro de medicamentos no Brasil - O papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**

A história da vigilância sanitária se confunde com a própria história da saúde pública. À medida que a exponencial evolução tecnológica abriu novas portas para a entrada de medicamentos no mercado, percebeu-se a ineficácia dos controles e critérios para qualificação daquilo que era ofertado à população.

Diante da incapacidade de auto-regulação do mercado e da complexidade que envolve o desenvolvimento, produção e comercialização de produtos com riscos à saúde, iniciou-se a investida em atividades de regulação sanitária no Brasil, influenciadas ao longo dos tempos pelas mudanças no contexto político e econômico mundial (GAVA, 2005).

O marco regulatório da vigilância sanitária de medicamentos no Brasil ocorreu com a criação da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (SILVEIRA, 2007). A partir dessa Lei os estabelecimentos responsáveis pela fabricação, importação, armazenamento, distribuição, entre outras funções, devem ser autorizados pelo Ministério da Saúde para o início da execução dessas atividades. Destaca-se ainda a disposição de que nenhum produto, observado por essa Lei, pode ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de ser registrado no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976).

Em meio a um cenário de crise, em setembro de 1990 foi publicada a Lei nº 8.080, denominada Lei Orgânica da Saúde, consolidando a vigilância sanitária como:

Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Assim, em 1994 foi estabelecido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária pela Portaria GM nº 1.565, a qual definiu a abrangência do sistema, a distribuição das competências entre a União, estados e municípios, os procedimentos para a articulação política e administrativa destas três esferas de governo no Sistema Único de Saúde (SUS) e as bases para a descentralização de suas ações (MS, 1994).

Nesses termos, a vigilância sanitária se constituiu em um espaço de intervenção do Estado no campo da saúde, conferindo-lhe propriedades de atuação na adequação dos serviços de interesse sanitário e seus produtos às demandas sociais de saúde.

Diante das pressões do seguimento produtivo e dos sérios problemas de saúde enfrentados à época, em 1995 o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária direcionou-se para um projeto de criação de uma agência reguladora, sendo essa reformulação concluída em 1999, quando foi aprovada a Medida Provisória nº 1.791 que resultou na Lei nº 9.782 de criação da ANVISA (GAVA, 2005).

Criada, pois, através da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, a ANVISA tem como finalidade institucional a promoção e a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à



vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, cabendo-lhe também o controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras (BRASIL, 1999).

No âmbito de suas competências, esta autarquia especial, vinculada ao Ministério da Saúde, é responsável pela aceitação do padrão de qualidade dos diversos produtos farmacêuticos que estão no mercado. A partir do estabelecimento de normativas, principalmente por meio de resoluções, visa garantir a disponibilização de medicamentos de qualidade comprovada, segurança e eficácia atestadas.

Ora definido como ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde pela Política Nacional de Medicamentos - PNM (MS, 1998), o registro de medicamentos é responsável pela abertura do mercado nacional a medicamentos considerados de qualidade, seguros e eficazes.

No contexto do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), a competência da concessão do registro é da esfera federal, todavia, as responsabilidades deste ato são compartilhadas com as outras esferas do sistema, visto a importância do monitoramento dos produtos registrados (SAID, 2004).

O ato de conceder o registro, portanto, reflete o reconhecimento do poder público da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, cumprindo a prerrogativa da avaliação pormenorizada do candidato a medicamento, sua composição, perfil de segurança, atividades e qualidade.

O risco envolvido requer embasamento rigoroso para a análise de toda a documentação comprobatória fornecida pela empresa peticionária. Essa análise necessita de pessoal técnico competente, com conhecimentos específicos, suficientes para emitir parecer que subsidiará a decisão sobre a outorga do registro de medicamentos.

Ressalta-se ainda o compromisso de zelo pelos interesses de saúde coletivos que devem pautar-se sobre a transparência e a confiabilidade do processo de registro de medicamentos (GAVA, 2005).

Segundo Said (2004), a importância e a obrigatoriedade da intervenção sanitária em um momento anterior à entrada de um medicamento no mercado justificam-se, entre outros motivos, pela:

- i. Análise risco/benefício e eficácia/segurança, baseada na avaliação sobre as propriedades terapêuticas dos medicamentos em comparação com os efeitos adversos que ele provoca no organismo humano;
- ii. Disposição de informações detalhadas sobre os produtos que são comercializados e consumidos no país, possibilitando a promoção de conhecimento e monitoramento dos riscos provenientes do uso dos medicamentos ou dos desvios de qualidade do fabricante;
- iii. Construção de base de dados direcionadora das políticas regulatórias e subsídios para políticas de fomento à pesquisa, produção e capacitação de recursos humanos;
- iv. Importância no contexto da regulação econômica do mercado.

Assim, pode-se afirmar que a qualidade do arsenal terapêutico existente é diretamente proporcional à qualidade do processo de registro (LUCCHESI, 1997 *apud* SAID, 2004), apreciando a importância dessa atividade na garantia da disponibilização de medicamentos eficazes e seguros.

#### **1.6. O registro de medicamentos no mundo: uma perspectiva de harmonização**

Impulsionado pela deficiência do controle sanitário de produtos medicamentosos e alimentícios percebida no último século, o controle sobre a qualidade, segurança e eficácia desses produtos passou a ter importância reconhecidamente necessária e se tornou objeto de discussão entre as principais autoridades sanitárias.

Sabendo que cada país é soberano para propor e estabelecer suas normas e leis, as exigências sanitárias para o registro de medicamentos diferem de um país para outro e comprometem o comércio exterior.

As novas relações entre os Estados, advindas do processo de globalização, e a entrada crescente de medicamentos nos mercados integrados, introduziu um novo direcionamento aos processos internacionais de regulamentação sanitária (SILVEIRA, 2007).

Soares (1997, *apud* Costa, 1999:381) levanta uma questão importante sobre este fato ao declarar que:

(...) quanto maior a oferta de produtos farmacêuticos, mais difícil é seu controle e uso correto: grande número de produtos registrados piora a cadeia terapêutica e o nível

sanitário de um país, pois no mínimo aumenta a confusão no registro, dificulta o controle da fabricação, distribuição, prescrição, dispensação e uso, torna irrealizável o conhecimento sobre os produtos e dificulta o estabelecimento de prioridades de trabalho.

A busca contínua pela atualização dos meios usados para o controle da produção, comercialização e uso de produtos farmacêuticos suscita exigências sanitárias que contribuem para a evolução da regulação sanitária em âmbito internacional.

Há uma notável pressão sobre as autoridades reguladoras para que sejam revisados, simplificados e harmonizados os métodos, técnicas e procedimentos administrativos envolvidos no processo de registro (MSH, 1997 *apud* GAVA, 2005).

Muitos são os argumentos para que, de fato, racionalize-se e harmonize-se a regulamentação sanitária, incluindo o aumento dos custos em cuidados com a saúde, o aumento exponencial dos custos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e a necessidade de atender a expectativa do público em reconhecer como seguros e eficazes novos tratamentos em detrimento das alternativas atuais (PERFEITO, 2012).

Neste sentido, a Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH), constituída por autoridades reguladoras e profissionais da indústria farmacêutica da União Europeia, do Japão e dos Estados Unidos, se empenhou na concretização de planos a respeito da harmonização de tendências distintas, conforme o entendimento de seus membros. Com o objetivo de melhorar a eficiência e celeridade do processo de registro e desenvolvimento de novos produtos nos países correspondentes, as discussões de avaliação dos requisitos para a comprovação da segurança, qualidade e eficácia de medicamentos culminaram em requerimentos harmonizados, permitindo o alcance de um mercado farmacêutico sólido e competitivo (ICH, 2016).

Assim, grandes disparidades nas solicitações de registro submetidas aos reguladores de Estados Unidos, Europa e Japão foram extintas ao passo que os dossiês de registro do mesmo produto contêm documentação unificada. Dessa forma, os produtos chegam ao mercado de consumo mais rapidamente e os custos são reduzidos, já que não é necessário investimento em estudos distintos que atendam regulamentos próprios de cada localidade (SILVEIRA, 2007).

Verifica-se ainda a diminuição do risco sanitário com a tendência de harmonização, visto que países com legislação mais transigente se veem forçados a adotar controles mais rígidos de qualidade da documentação requerida para aprovação de medicamentos, adequando-se às diretrizes estabelecidas pelo comitê ICH.

Nessa perspectiva, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem estimulado a disseminação das diretrizes harmonizadas para os países que não participam da Conferência por meio do desenvolvimento de normas e padrões de qualidade internacionalmente reconhecidos. Utilizando esses padrões, a ANVISA adapta a sua realidade à elaboração de normas próprias que conversam com aquelas adotadas por autoridades regulatórias de referência.

### 1.7. Os produtos biológicos e suas especificidades

Produtos biológicos são definidos como produtos medicinais de origem biológica, podendo ser substâncias ou microrganismos que ocorrem naturalmente ou originados de organismos geneticamente modificados.

Obtidos a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos, estes produtos têm usos terapêuticos variados, como o tratamento de diabéticos insulino-dependentes, reposição de hormônios sexuais e do crescimento, reposição enzimática, reposição de fatores de coagulação, tratamento de envenenamento por animais peçonhentos, prevenção de doenças pela vacinação, imunização passiva por meio de injeções parenterais de anticorpos etc. (BROWN, 2001; NOGUSHI, 2004; BREN, 2006; PENILDO, 2006 *apud* SILVEIRA, 2007).

Particularmente complexos, os medicamentos biológicos configuram uma classe de moléculas de alto peso molecular, produzidas por biossíntese em células vivas, o que os difere, portanto, de medicamentos tradicionais de origem sintética, conforme apresentado em resumo na Tabela 2.

**Tabela 2.** Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos.

	<b>Fármacos sintéticos</b>	<b>Biológicos</b>
<b>Moléculas</b>	Pequenas	Grandes
<b>Estrutura</b>	Simples	Complexas
<b>Estabilidade</b>	Estáveis	Instáveis
<b>Caracterização</b>	Simples e completa	Difícil e incompleta
<b>Manufatura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previsível pelo processo químico</li> <li>• Cópias idênticas podem ser feitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variável, produzido por sistemas vivos</li> <li>• Impossível de realizar cópias idênticas</li> </ul>
<b>Patentes</b>	Geralmente única	Múltiplas
<b>Imunogenicidade</b>	Ocasional	Frequente

Fonte: INTERFARMA, 2012.

A diferença de origem dos produtos biológicos explica as consequentes diferenças na estrutura, composição, métodos e equipamentos de produção, propriedade intelectual, formulação, manejo, dosagem, regulação e mercado (SACCO; OLIVEIRA, 2012).

Atualmente, esses produtos aparecem como a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica, apontando soluções para inúmeras doenças não sensíveis a terapias tradicionais e se destacando como medicamentos essenciais ao arsenal terapêutico existente para o tratamento de doenças graves ou raras como câncer, diabetes, anemia, artrite reumatoide e esclerose múltipla (INTERFARMA, 2012).

A regulação dessa classe de produtos é uma tarefa que requer ações diversas e articuladas, de natureza técnico-científica, administrativa e política, visto a importância clínica e terapêutica que ela representa. Ressalta-se, porém, que o controle e regulamentação dos medicamentos biológicos são processos dinâmicos, uma vez consideradas as alterações constantes que ocorrem no desenvolvimento e na fabricação destes.

A prerrogativa de gerenciamento e minimização dos riscos inerentes a esses produtos é de responsabilidade da autoridade sanitária federal que, no Brasil, é representada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a ANVISA (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

O histórico da evolução normativa que dispõe sobre os requerimentos necessários para o registro de produtos biológicos teve início em momento anterior à criação da ANVISA, pela Portaria nº 107, de 20 de setembro de 1994, que estabeleceu, à época, as condições e recomendações aplicáveis à análise de processos de registro de vacinas e soros. Incumbido dessa atividade, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) representou um dos braços da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS/MS), estabelecida pelo Ministério da Saúde quando da implantação da Política Nacional de Saúde (SILVEIRA, 2007).

O desafio regulatório ganhou um novo cenário com a criação da ANVISA, a partir de quando veio a público a RDC nº 80, de 18 de março de 2002. Tal legislação representou um marco para a análise das peculiaridades características dos produtos biológicos, diferenciando esse processo daquele utilizado para medicamentos obtidos por síntese química (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013). Até esse momento, os critérios de concessão de registro eram os mesmos para as diferentes classes de medicamentos.

O novo conceito de produto biológico definido pela RDC nº 80/2002 incluiu as vacinas, os soros hiperhímenes, os biomedicamentos, os medicamentos obtidos a partir de fluidos

biológicos ou de tecidos de origem animal, os medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos, os anticorpos monoclonais e os alergênicos. Conceituou-se ainda produto biológico como aquele que “contém molécula com atividade biológica conhecida” e produto biológico novo como aquele que “contém molécula com atividade biológica nova e tem proteção patentária” (ANVISA, 2002).

A partir dessa resolução, a todos os medicamentos biológicos, devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados para sua obtenção, aplicava-se a análise na categoria de produto biológico novo com a requisição de estudos não clínicos e clínicos quando da ocasião de registro. Ressalta-se que não havia previsão legal específica sobre a possibilidade de realização de estudos clínicos comparativos entre os medicamentos biológicos para comprovação de eficácia e segurança (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

Foram introduzidas ainda exigências como a comprovação documental do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a existência de programa de validação dos procedimentos relacionados à fabricação do produto, a comprovação da estabilidade do produto nas condições de conservação propostas e a necessidade de registro e liberação para uso no país de origem ou fabricação do produto (ANVISA, 2002).

Revisada e substituída anos depois, a RDC nº 80/2002 deu lugar à RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Entre as poucas alterações em relação à anterior, essa norma cita pela primeira vez a possibilidade de condução de estudos clínicos comparativos de não inferioridade (ANVISA, 2005a), representando, dessa forma, uma evolução nas exigências regulatórias para registro de medicamentos biológicos. Assim, esses estudos poderiam caracterizar o produto pela demonstração de que o novo tratamento proposto não é menos efetivo do que um tratamento já existente, podendo-se obter resultados similares ou que apresentem mais efetividade.

Duas novas classes de medicamentos foram incluídas no escopo de produtos biológicos: os probióticos e os medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos (ANVISA, 2005a).

Foi previsto ainda caráter excepcional para a concessão de registro de medicamentos biológicos novos com indicação de uso para tratamento ou prevenção de doenças graves ou de alta mortalidade com estudos clínicos de fase II concluídos e estudos clínicos de fase III em

andamento, os quais demonstrassem alta eficácia terapêutica ou preventiva, ou nos casos em que não existissem terapias ou medicamentos disponíveis (ANVISA, 2005a).

Além da solicitação de número maior de lotes mínimos para testes de controle de qualidade e comparativos entre diferentes locais de fabricação nos casos aplicáveis, nessa resolução houve a inclusão da exigência de documentação referente à validação do procedimento de transporte do produto.

A atual legislação publicada pela ANVISA para fins de registro de produtos biológicos é a RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Esta RDC prevê a apresentação de documentação comprobatória dos atributos de qualidade, segurança e eficácia de um produto submetido à aprovação, incluindo material completo de caracterização do seu processo produtivo e evidências clínicas. Seu objetivo é “estabelecer os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos” (ANVISA, 2010).

Os medicamentos probióticos e alérgenos não fazem parte do escopo da RDC nº 55/2010, uma vez que essas classes de produtos possuem normas específicas devido às suas peculiaridades, a saber: RDC nº 323/2003- regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos; e RDC nº 233/2005- aprova o regulamento técnico de produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos (cuja proposta de alteração encontra-se atualmente em discussão das contribuições recebidas através da Consulta Pública – CP nº 19/2015).

Introduziu-se no novo texto, o conceito de produto biológico comparador e a possibilidade de registrar um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

Via de desenvolvimento por comparabilidade: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador (ANVISA, 2010).

Assim, foram estabelecidas duas vias para o registro de um produto biológico: a via de desenvolvimento individual e a via de desenvolvimento por comparabilidade. Medicamentos biológicos novos devem seguir obrigatoriamente a via de desenvolvimento individual, já que

por serem moléculas novas no país, carecem de dossiê completo com todos os dados acerca do desenvolvimento do produto bem como dos testes não clínicos e clínicos (ANVISA, 2010).

Os produtos biológicos cujas moléculas já tenham sido registradas no Brasil podem utilizar a via de desenvolvimento individual ou optar pela via regulatória da comparabilidade, apresentando a comparação de características moleculares, químicas e físico-químicas, assim como de requisitos relacionados à segurança e eficácia do produto com um outro comparador já registrado na ANVISA e que já tenha sido comercializado no país, com base na submissão de um dossiê completo (ANVISA, 2010).

### **1.8. A regulamentação de registro de produtos biológicos no Brasil**

A RDC nº 55/2010 dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, estabelecendo os requisitos mínimos para o registro dessa classe de medicamentos.

De forma geral, o dossiê de registro solicitado requer a apresentação de documentação legal atualizada, relatório técnico, modelos de bula, embalagens primária e secundária e relatório de experimentação terapêutica (informação clínica e não clínica).

Ressalta-se que todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou produto biológico, desde a fabricação do princípio ativo, do produto intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto acabado, devem cumprir as boas práticas de fabricação e apresentar o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela ANVISA (ANVISA, 2010).

Segundo a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, os produtos devem ser consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. Assim, a verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação é realizada por meio de inspeções sanitárias periódicas executadas pela autoridade sanitária competente, gerando ao final um certificado que atesta o *status* satisfatório da empresa (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013). Ressalta-se que o CBPF é emitido por unidade fabril, contemplando as linhas de produção, formas farmacêuticas, classes terapêuticas especiais e/ou classes de risco de produtos para as quais a empresa foi inspecionada, conforme procedimentos administrativos instituídos pela RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. Dessa forma, a atividade de fabricação de um medicamento está orientada à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica.



Os requisitos do Relatório Técnico são semelhantes para o produto biológico e produto biológico novo, devendo apresentar a descrição detalhada do produto e de suas propriedades, cuidados de conservação, histórico de desenvolvimento, descrição das etapas de fabricação, descrição de materiais e matérias-primas utilizadas na produção, estabilidade, comparabilidade dos processos produtivos entre os diversos fabricantes e validação da cadeia de transporte (ANVISA, 2010).

Todos os fabricantes envolvidos na produção do medicamento biológico devem ser devidamente identificados, com seus respectivos endereços. Da mesma forma, devem ser informadas todas as especificações dos materiais de embalagem primária e secundária e os códigos ou as convenções utilizadas pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado, identificando a função de todos os dígitos que compõem o número de lote (ANVISA, 2010).

Deve ser elaborado um fluxo de produção do medicamento biológico com o resumo de todo o processo produtivo, desde a obtenção da matéria-prima até o produto acabado, abordando a produção e controle de qualidade de adjuvantes e diluentes.

As etapas críticas de fabricação necessitam de validação com base no impacto para a qualidade, segurança e eficácia do produto acabado. A partir dessa documentação pode ser avaliada a conformidade do estabelecimento e a validação das etapas produtivas, promovendo a adequada remoção de microrganismos e de outros contaminantes e garantindo a reprodutibilidade do processo.

A Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003, atualmente em vias de atualização sob proposta em Consulta Pública CP 129/2016, dispõe sobre o Guia para validação de metodologias analíticas e bioanalíticas de medicamentos e, portanto, é a ferramenta de orientação para a análise detalhada da qualidade do produto em suas diferentes fases durante a produção. Ela define os parâmetros necessários para a garantia, por meio de estudos experimentais, do cumprimento das exigências das aplicações analíticas do método, assegurando a confiabilidade dos resultados por meio de estudos de especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão.

Os testes de controle de qualidade e liberação de lote devem ser especificados e validados, apresentando inclusive a determinação da qualidade dos princípios ativos e dos respectivos produtos biológicos comparada ao perfil de padrões de referência. As metodologias

empregadas devem observar as monografias correspondentes em compêndios oficiais ou serem validadas conforme a metodologia interna da empresa, neste caso apresentando justificativa pertinente.

Considerando o fato dos produtos biológicos serem proteínas ou polipeptídeos, cuja manutenção de sua conformação influi diretamente na atividade biológica da molécula, é importante atentar para a sensibilidade desses produtos a fatores ambientais como: mudanças de temperatura, oxidação, luz, conteúdo iônico, etc. (SILVEIRA, 2007). Nesse sentido, elaborou-se legislação específica a respeito dos procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro e pós registro de produtos biológicos, qual seja a RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011.

Na ocasião de submissão de pedido de registro, a RDC nº 50/2011 prevê pelo menos o envio de dados completos do estudo de estabilidade acelerado juntamente com o relatório do estudo de longa duração parcial, conduzidos conforme as disposições desta norma. Ressalta-se que o prazo de validade do produto biológico terminado é estipulado apenas com base nos estudos de longa duração, uma vez que os estudos de estabilidade acelerados não são suficientes para este fim por se tratarem de condições forçadas de armazenamento, não condizentes à realidade de conservação do produto (ANVISA, 2011).

Dados atualizados do estudo de estabilidade de longa duração com no mínimo 3 lotes representativos do produto devem ser submetidos para avaliação da ANVISA logo após a conclusão de todos os resultados (ANVISA, 2011).

Nesse contexto, ainda são solicitados estudos que ponderem a interação da embalagem primária e do sistema de fechamento com o produto nas posições horizontal ou invertida, sempre que necessário, e na posição vertical para pelo menos um lote do produto biológico terminado, os chamados estudos de extraíveis e lixiviáveis, a fim de identificar possíveis substâncias provenientes dos materiais de embalagem passíveis de interagir e /ou contaminar o produto (ANVISA, 2011).

Quanto à manutenção da temperatura do produto durante o transporte, a RDC nº 55/2010 exige que a cadeia de transporte seja adequadamente validada durante todo o trajeto desde a empresa fabricante até o seu destino final, incluindo todas as etapas envolvidas.

Devem, portanto, ser escolhidos sistemas de transporte apropriados para proteger os produtos das condições de temperatura e umidade mais extremas, que podem ocorrer ao longo do ano, na rota de transporte a ser qualificada.

A preconização da RDC nº 55/2010 para fins de registro dispõe que a qualificação dos procedimentos de transporte compreende as etapas de qualificação de operação e qualificação de desempenho do sistema a ser utilizado para manutenção da temperatura de conservação dos produtos e, quando necessário, para o controle da umidade.

As atividades de qualificação do transporte dos insumos biológicos ativos, produtos biológicos a granel, produtos biológicos em sua embalagem primária e produtos biológicos terminados e seus requisitos mínimos necessários são definidos no Guia para Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos, atualmente em fase de finalização da 2ª versão após a análise das contribuições recebidas durante a Consulta Pública correspondente.

Sabe-se que os produtos biológicos apresentam uma complexidade intrínseca à sua própria natureza biológica, tendo seu perfil de segurança e eficácia padrões diferenciados em relação aos medicamentos de origem sintética (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

A RDC nº 55/2010 torna necessária a existência de dados suficientes para comprovação da eficácia e segurança dos produtos registrados pela via de desenvolvimento individual para todas as indicações solicitadas. A via de desenvolvimento por comparabilidade, porém, permite a extrapolação de indicações com base em seu produto comparador, conforme guias específicos e o atendimento de requisitos compulsórios. Essa comprovação exigida pela normativa de registro de produtos biológicos é feita por meio do envio do relatório de experimentação terapêutica, devendo este conter um resumo dos resultados de eficácia e segurança do produto, os protocolos dos ensaios não clínicos e clínicos realizados e os relatórios completos dos respectivos estudos (ANVISA, 2010).

Todas as indicações terapêuticas solicitadas no registro, tanto no caso de produto biológico novo quanto produto biológico, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos, conforme as disposições do Guia para elaboração de relatórios de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos (ANVISA, 2010), disponível na página da ANVISA, que será discutido mais a frente.

Medicamentos utilizados no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade possuem a prerrogativa de registro com dados clínicos parciais, ou seja, com a fase II completa e a fase III em andamento, desde que comprovada sua elevada eficácia terapêutica ou preventiva e/ou a indisponibilidade de terapia ou medicamento alternativo comparável para o estágio da doença.

A RDC nº 55/2010 ainda requer, para todos os tipos de registro de produtos biológicos, a apresentação de estudo obrigatório de imunogenicidade, sendo este conceito definido pela habilidade de uma substância ativar ou não uma reação imune, como o desenvolvimento de anticorpos específicos, reações alérgicas ou anafiláticas. Sabendo que os medicamentos biológicos são macromoléculas, geralmente são imunogênicos e podem desencadear uma resposta imune variável e imprevisível, sendo capaz de diminuir a eficácia, causar reações de hipersensibilidade ao produto e, eventualmente, levar a quebra da tolerância imunológica, de forma que o organismo passa a não tolerar as próprias proteínas (INTERFARMA, 2012).

Dessa forma, a imunogenicidade representa um fator determinante também para a avaliação da eficácia do candidato a medicamento, uma vez que o desenvolvimento de anticorpos contra o produto biológico pode levar à falta de atividade do medicamento e ao aumento da gravidade dos efeitos adversos, comprometendo também a segurança esperada (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

Por fim, é previsto a implementação de um Plano de Farmacovigilância e de Minimização de Riscos, de acordo com a legislação sanitária vigente. Pós-comercialização mantém-se a avaliação da segurança e a manutenção dos benefícios do real uso do produto por maior número de pessoas.

Segundo a RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, entende-se como farmacovigilância “as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos” (ANVISA, 2009).

O Plano de Farmacovigilância, portanto, descreve as ações da rotina ou complementares propostas para a vigilância dos medicamentos. Em adição ao Plano de Farmacovigilância, o Plano de Minimização de Risco (PMR) é aplicável a situações de segurança que necessitam de ações adicionais, devendo a empresa responsável explicar como será avaliada a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos. Assim, o PMR objetiva o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas. Outra finalidade é avaliar situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período antes do registro, devendo apresentar entre outros dados, a avaliação de pontos críticos relacionados à segurança do medicamento através de métodos epidemiológicos (ANVISA, 2009a).

Os detentores de registro de medicamentos novos bem como dos demais medicamentos por ocasião da renovação do registro devem elaborar, segundo preconiza a RDC nº 04/2009, um Relatório Periódico de Farmacovigilância, por produto, a fim de atualizar os dados nacionais e internacionais de segurança, com suas respectivas análises do perfil risco/benefício, de forma padronizada e consolidada. No caso de medicamentos novos, a periodicidade de envio dessa documentação deve ser observada conforme segue: a cada seis meses, nos dois primeiros anos da concessão de registro; e nos três anos seguintes ao período anteriormente citado, anualmente, até a primeira renovação de registro (ANVISA, 2009a).

A RDC nº 04/2009 ainda indica que as notificações de eventos adversos graves, ocorridas em território nacional durante a realização de estudos clínicos pós-comercialização (Estudos de Fase IV), devem ser encaminhadas pelo sistema eletrônico de notificação, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), o mais breve possível, em até 15 dias corridos a partir da data do conhecimento do evento adverso pelo patrocinador do estudo (ANVISA, 2009a).

O arcabouço legal que diz respeito ao registro de produtos biológicos, portanto, requer atualização constante, conforme o avanço do conhecimento acerca do tema. A RDC nº 55/2010 consolidou aspectos necessários para a avaliação de peculiaridades dos produtos de origem biológica e, atualmente, representa o entendimento da ANVISA, apoiado por outras autoridades sanitárias, sobre a atividade de registro desses produtos.

### **1.9. O fluxo atual para o registro de produtos biológicos na ANVISA**

A Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e suas atualizações, prevê que nenhum produto poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde. Esse dispositivo legal é a premissa para a formalização do registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária na autoridade competente.

Conforme a Lei de criação da ANVISA, faz parte de suas competências a concessão de registro de produtos, considerando o entendimento pertinente a cada classe que compõe o escopo de atuação da Agência. Nessa conjuntura se incluem os medicamentos biológicos, cuja atual normativa que versa sobre as disposições para o registro é a RDC nº 55/2010.

As solicitações de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos são, portanto, analisadas segundo os requisitos estabelecidos nesta resolução, respeitando as

particularidades da origem biológica de seus princípios ativos e a diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção.

Atualmente, a ANVISA apresenta em sua estrutura organizacional a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), à qual se subordina a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), sendo esta, por sua vez, responsável pelas atividades inerentes ao registro, pós-registro e renovação de registro de produtos biológicos e radiofármacos.

Conforme a publicação da RDC nº 61/2016, que estabelece o novo regimento interno e estrutura organizacional da ANVISA, tem-se entre as atribuições designadas à esta Gerência:

Art. 118. São competências da Gerência de Produtos Biológicos:

I.-Analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo nas petições de registro e pós-registro de produtos biológicos;

II.-Analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo nas petições registro, renovação e pós-registro dos radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos, utilizados em diagnósticos e terapia;

III.-Realizar os procedimentos para fins de renovação automática e para declaração de caducidade do registro dos produtos biológicos;

IV. -Dar assistência às ações de fiscalização e inspeções de boas práticas de fabricação relacionadas a produtos biológicos;

V.-Harmonizar procedimentos técnicos e operacionais;

VI.-Participar de inspeções relacionadas a produtos biológicos, em parceria com outras unidades organizacionais da Anvisa;

VII.-Participar de inspeções relacionadas a radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos, utilizados em diagnósticos e terapia, em parceria com outras unidades organizacionais da Anvisa;

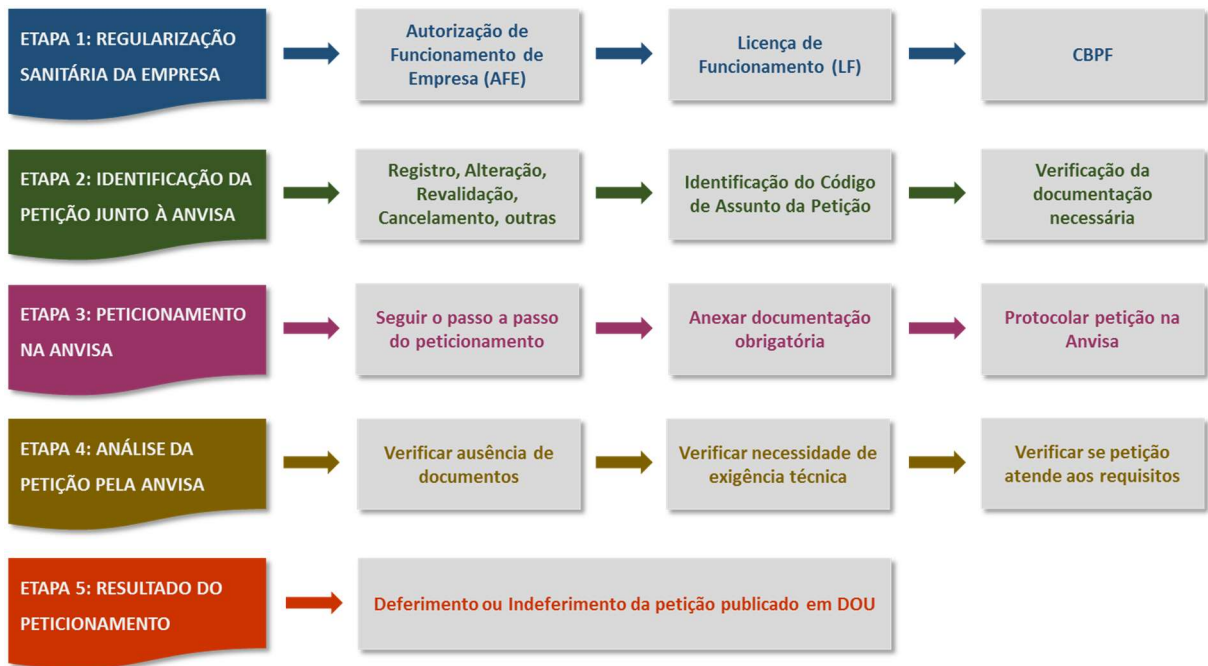
VIII.-Manifestar-se, de forma circunstanciada e conclusiva, sobre os assuntos de sua competência;

IX.-Avaliar as solicitações de autorização pré-embarque dos produtos biológicos.

X.-Gerenciar as filas de análise das petições dos assuntos referentes às unidades organizacionais sob sua responsabilidade. (ANVISA, 2016)

A avaliação de solicitações de registro de produtos biológicos é uma das atividades da Gerência que mais caracteriza a sua relevância diante do cenário da vigilância sanitária. Hoje, se concentram esforços para atender a esta crescente demanda com a celeridade possível, visto

a gama de atividades que requer o cumprimento de prazos e prioridades. O fluxo para registro na ANVISA está resumido na Figura 6.



**Figura 6.** Fluxo para registro de produtos biológicos na ANVISA (Fonte: Portal ANVISA).

Sabe-se que a solicitação de registro deve ser efetuada pela empresa interessada por meio do Sistema de Peticionamento da ANVISA, através do qual se formaliza seu pedido. Após o cadastramento da empresa fornecedora de produtos ou serviços regulados pela Agência e de seus respectivos representantes, o porte da empresa determinará o valor das taxas a serem pagas pelo interessado. Ao final do processo será gerada a Guia de Recolhimento da União (GRU) para o pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) relacionada ao assunto escolhido. Salienta-se que o valor da taxa é determinado pela Portaria Interministerial nº 701, de 31 de agosto de 2015.

A identificação do código de assunto relacionado à petição de interesse da empresa deverá ser realizada previamente, pois é a partir desse código que toda a transação do pedido irá se desenvolver.

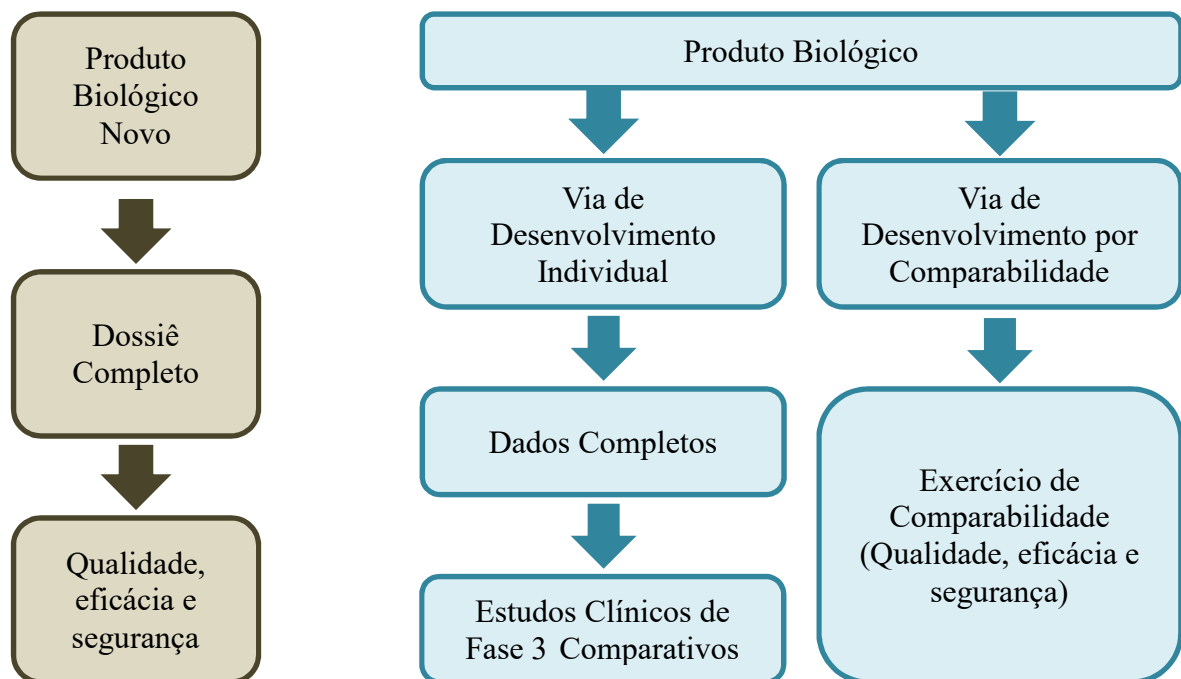
A respeito dos códigos de assunto afins à solicitação de registro de produtos biológicos, tem-se a Tabela 3:

**Tabela 3.** Códigos de Assunto para peticionamento de solicitações de registro de produtos biológicos na ANVISA.

Código	Descrição de Assunto
1529	Produto Biológico - Registro de Produto
1528	Produto Biológico - Registro de Produto Novo
10370	Produto Biológico - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual
10369	Produto Biológico - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade
10566	Produto Biológico – Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10568	Produto Biológico – Registro de Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento Individual (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10567	Produto Biológico – Registro de Produto Novo (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10569	Produto Biológico – Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10489	Produto Biológico- Registro de Medicamento - CLONE

Os assuntos de registro se referem à identidade do processo produtivo de medicamentos e determinam a forma como eles serão acrescentados à lista de produtos já registrados na ANVISA, sendo que cada caso requer uma documentação específica. Para os produtos biológicos novos é necessária a submissão de dossiê completo, enquanto que os produtos biológicos (não novos) podem ser encaminhados segundo a via de desenvolvimento escolhida pela empresa para comprovação (comparativa ou completa) dos atributos de qualidade, segurança e eficácia do produto. A

**Figura 7** resume as vias para registro de produtos biológicos no Brasil.



**Figura 7.** Vias para registro de produtos biológicos no Brasil, segundo a RDC nº 55/2010.



Ainda sobre as distinções entre a documentação regulatória necessária para cada uma das principais vias de registro de produtos biológicos, a Tabela 4 dispõe sobre os parâmetros de relevância que distinguem a análise desses pleitos.

**Tabela 4.** Requerimentos regulatórios para registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, segundo a RDC nº 55/2010.

	<b>Produtos Biológicos Novos</b>	<b>Produtos biológicos (não novos)</b>	
		<b>Comparabilidade</b>	<b>Individual</b>
<b>Manufatura e Qualidade</b>	Necessários	Comparativos	De acordo com padrões
<b>Estudos pré-clínicos</b>	Necessários	Comparativos	Podem ser reduzidos
<b>Estudos clínicos fases I e II</b>	Necessários	Comparativos	Quando necessários podem não ser comparativos
<b>Estudos clínicos fase III</b>	Necessários	Comparativos	Comparativos com exceções
<b>Estudos de imunogenicidade</b>	Necessários	Comparativos	Necessários
<b>Mesmo comparador</b>	Não	Sim	Não especificado
<b>Plano de Farmacovigilância</b>	Necessários	Necessários	Necessários
<b>Extrapolação de indicações</b>	Não aplicável	Possível	Não é possível

Ratifica-se que para a instrução de processos e petições na ANVISA é necessário observar a documentação obrigatória disposta pelas legislações correspondentes. Na página da ANVISA ainda é possível consultar todo o *checklist* requerido. Apesar da ausência de documentos, formulários e declarações preenchidos de forma incompleta ou informações faltantes, enseja-se o indeferimento sumário da petição (ANVISA, 2005b).

A documentação de registro de produtos biológicos deverá ser organizada segundo às disposições da RDC nº 55/2010, com páginas sequencialmente numeradas, devidamente assinadas pelo representante legal e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deverá rubricar todas as páginas dos relatórios técnicos da documentação.

Em atendimento à legislação em vigor, todos os documentos encaminhados à ANVISA, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo o material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa. Em caso de documentos oficiais em língua estrangeira apresentados para fins de registro, os mesmos devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

Após a protocolização do pedido, o interessado poderá acompanhar o andamento de sua solicitação, por meio do sistema de Consulta à Situação de Documentos, disponível na página da ANVISA. Atualmente, a fila de análise de registro de produtos biológicos, que compila todos os expedientes que ainda não entraram em análise, possui um quantitativo de 18 solicitações (acesso em 09/06/2016), com um hiato temporal de 1 ano entre a data do protocolo e a data da consulta.

A análise da documentação é realizada sequencialmente por ordem cronológica de peticionamento. Dessa forma, todo o dossiê é avaliado tecnicamente para subsidiar a conformidade da solicitação, podendo as conclusões derivadas da análise técnica culminar no deferimento ou no indeferimento das petições.

A Resolução RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA, ainda considera o envio de Exigências como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instruiu a petição ora protocolizada na ANVISA (ANVISA, 2005b).

As Exigências são formuladas exclusivamente de forma digital, através do sítio eletrônico da ANVISA, com controle informatizado de recebimento e notificação para cumprimento por seu destinatário, geralmente, o representante legal da empresa solicitante (ANVISA, 2005b).

Recentemente, através da RDC nº 23, de 5 de junho de 2015, o prazo para o cumprimento de Exigências técnicas exaradas por essa autoridade sanitária foi estabelecido em 120 (cento e vinte) dias, improrrogáveis, contados a partir da data da confirmação do recebimento da Exigência (ANVISA, 2015). Ressalta-se que o não cumprimento da Exigência acarreta o indeferimento da petição.

A avaliação da segurança e eficácia de medicamentos novos para fins de registro e alterações pós-registro contam ainda com o apoio de uma consultoria *Ad hoc*, intermediada pela ANVISA. Os consultores *Ad hoc* são, em geral, especialistas, pesquisadores ou professores universitários de reconhecida competência e que não tenham conflito de interesse que potencialmente interfiram na sua avaliação, declarado pela assinatura de um Termo de Compromisso. São escolhidos diretamente pela ANVISA ou indicados por sociedades médicas consultadas pela Agência.

Esses consultores contribuem com a ANVISA oferecendo seu trabalho e expertise de forma voluntária, produzindo parecer técnico-científico sobre solicitações de registro e pós registro demandadas. Dessa forma, são enviadas, em mídia eletrônica, informações sobre ensaios pré-clínicos e clínicos, bula nacional e do país de origem (quando for o caso) e bibliografia a respeito da solicitação, material sobre o qual deverá haver apreciação do consultor. Os pareceres recebidos são, portanto, levados em consideração pela ANVISA, tendo ela, porém, poder deliberativo sobre o deferimento ou indeferimento das petições.

O encaminhamento para consultoria externa é feito no momento da entrada da petição no setor responsável, antes mesmo do início da análise pela equipe técnica da ANVISA. A empresa é responsável pela submissão do material por meio de Aditamento específico e com assunto próprio. Para a avaliação de registro de medicamentos novos são solicitados, após consulta prévia, um mínimo de dois consultores, para os quais são enviadas cópias dos respectivos materiais.

Todo o processo de decisão sobre um pleito de registro culmina em sua publicação em Diário Oficial da União (DOU). Esta publicação é suficiente para comprovar a concessão dada pela ANVISA, autorizando a comercialização do produto segundo as condições descritas e aprovadas no dossiê de registro avaliado pela Agência, não sendo permitida qualquer alteração sem prévia autorização, conforme estabelecido no art. 13º da Lei nº 6.360/1976.

Provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do medicamento e/ou novas provas para comprovação de eficácia e segurança clínica podem ser requeridas a qualquer momento pela ANVISA, caso ocorram fatos que ensejem avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

A partir da data de publicação no Diário Oficial da União, inicia-se a contagem do prazo de validade do registro, cuja totalidade é de 5 anos. A renovação do registro é requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade. Quando não proferida a conclusão de análise sobre a petição de renovação até a data do término da validade do produto, o mesmo é considerado automaticamente revalidado, independentemente de decisão. A revalidação que não for solicitada nesses termos acarretará a declaração de caducidade do registro do produto.

Após a obtenção do registro, o produto carece da autorização de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão que tem a atribuição de monitorar os preços dos medicamentos que estão no mercado e auxiliar tecnicamente no estabelecimento do

preço de novos medicamentos. Além disso, ainda é responsável por regular o mercado e estabelecer critérios para a definição e o ajuste de preços.

De acordo com o Decreto nº 4.766, de 26 de junho de 2003, a câmara é composta por um Conselho de Ministros (órgão de deliberação superior e final da CMED), um Comitê Técnico Executivo (núcleo executivo colegiado da CMED) e uma Secretaria Executiva (exercida pela ANVISA, em seu setor responsável pelo monitoramento de mercado e assessoramento econômico).

As atividades praticadas pela ANVISA compreendem a avaliação, sob o ponto de vista econômico, de lançamento de produtos novos e novas apresentações de medicamentos no mercado farmacêutico. Após a análise dos ensaios clínicos apresentados pela empresa e da consulta de evidências científicas na literatura disponível, o cálculo do custo de tratamento e do preço fábrica para o mercado é definido com base em um comparador, conforme classificação apresentada na Resolução CMED nº 02/2004. Nesse caso, identifica-se o medicamento que tenha a maior semelhança com o produto em termos de eficácia, características de classe farmacêutica, forma de administração e indicação específica.

Os preços apurados para as apresentações são atualizados no portal da ANVISA mensalmente, além do histórico anual dos preços aprovados pela CMED. A somatória do conhecimento obtido nas fases de desenvolvimento e comercialização do produto será então explorada nas avaliações de incorporação de tecnologias em saúde e de novos medicamentos ao sistema de saúde brasileiro.

#### **1.10. O perfil de estudos clínicos para registro de produtos biológicos no Brasil**

Os ensaios clínicos são considerados o gargalo do processo de desenvolvimento de novos medicamentos, à medida que requerem investimentos vultosos de tempo e dinheiro, além da colaboração de voluntários que se enquadram nos critérios de inclusão (OLIVEIRA, 2006). Ao lado do interesse privado em obter o retorno de todo o esforço demandado para validar a sua proposta de nova intervenção, rigoroso aparato legal existente subsidia a necessidade de comprovação de segurança e eficácia dos produtos.

A nível nacional, as pesquisas clínicas são previamente avaliadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando aplicável, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). A ANVISA, em instância regulatória, também possui um papel importante quanto à aprovação de pesquisas clínicas que envolvam produtos passíveis de registro sanitário.

O processo tem início quando o investigador ou o patrocinador do estudo submetem o projeto de pesquisa ao Comitê de Ética (CEP) do centro coordenador no Brasil. O parecer de aprovação emitido pelo CEP juntamente com o protocolo de pesquisa é encaminhado paralelamente ao CONEP e à ANVISA (SILVA, 2014). O sistema CEP/CONEP tem a competência da avaliação, do ponto de vista ético, dirigida à proteção dos sujeitos de pesquisa, baseados nos princípios básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade (MS, 2013). À ANVISA cabe a avaliação metodológica e sanitária das pesquisas, a fim de fornecer dados úteis e válidos para a concessão de registro.

Sabe-se que o processo de revisão de um protocolo de estudo considera três aspectos principais e importantes para o sucesso do ensaio: ciência, ética e qualidade dos dados. Um estudo clínico com um desses aspectos deficiente pode expor os participantes a riscos desnecessários e ainda sofrerá rejeição pelas autoridades regulatórias ou pela comunidade científica e biomédica (SPEERS; KARLBERG, 2010).

Ao mesmo tempo em que a pesquisa clínica requer o cumprimento de todo o aparato legal relacionado, há uma preocupação com as questões humanitárias e éticas referentes à exposição de seres humanos a medicamentos que ainda estão em fase de teste. As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender, portanto, fundamentos éticos e científicos pertinentes, implicando o respeito ao participante em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando a sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida (MS, 2013).

Ao longo da última década, novos padrões refletem a validade científica de um estudo clínico seguindo princípios éticos básicos para a realização de pesquisa em seres humanos e a comprovação de dados com alta qualidade (SPEERS; KARLBERG, 2010). Uma das formas de garantir a integridade dessas pesquisas em âmbito mundial é o seguimento de concepções estabelecidas pelas boas práticas clínicas.

Segundo a Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH), Boas Práticas Clínicas (GCP) são padrões internacionais de qualidade ética e científica para o planejamento, a condução, o registro e a realização de pesquisas que envolvam a participação de seres humanos. A conformidade com estes padrões oferece garantia pública que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo estão protegidos, consistente com os princípios que têm origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do estudo clínico são confiáveis (ICH, 1996).

A diretriz ICH GCP E6 tornou-se protagonista no cenário internacional, sendo referência operacional para a realização de estudos clínicos e zelando pelos princípios éticos que envolvem os sujeitos de pesquisa, com a prerrogativa de que um estudo só deve ser iniciado e continuado se os benefícios previstos justificarem os riscos.

A responsabilidade do Comitê de Ética (CE), instituída também no Guia ICH E6, reflete a importância de assegurar que os interesses dos participantes humanos da pesquisa prevaleçam sobre aqueles da ciência e sociedade. Assim, o CE garante publicamente a proteção dos participantes ao: revisar, aprovar ou rejeitar o protocolo, e ao validar os investigadores de forma que os mesmos sejam qualificados para realizar o estudo, percebendo a adequação das instalações, dos métodos e materiais que serão usados para obter e documentar o consentimento livre e esclarecido dos voluntários.

Portanto, tem-se um aprimoramento da legislação internacional com vistas à evolução da tecnologia e do método científico, sem, no entanto, negligenciar as premissas de proteção ao indivíduo. O principal desafio da regulação, atualmente, é assegurar a proteção dos direitos humanos essenciais sem reduzir desnecessariamente o ritmo dos avanços científicos e tecnológicos (GOMES et al, 2012). A ANVISA avalia as pesquisas clínicas que ocorrem no Brasil e qualifica os estudos a fim de fazer cumprir as boas práticas clínicas. Dessa forma, a Agência exerce a sua função reguladora sobre as pesquisas realizadas no país e obtém as primeiras informações sobre os medicamentos candidatos com potencial para serem registrados (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

Neste âmbito, a norma que regulamenta atualmente a realização de pesquisa clínica no Brasil é a RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015, apresentando a documentação requerida para a avaliação do dossiê de pesquisa clínica bem como a lista de documentos solicitados para a concessão de licenciamento de importação de medicamentos e produtos para uso exclusivo em pesquisa clínica.

Estudos de comprovação de eficácia e segurança, porém, podem ser realizados em outros países e submetidos como documentação anexa ao dossiê de registro de medicamentos. Segundo a RDC nº 55/2010, os estudos clínicos conduzidos com produtos biológicos candidatos devem ser aprovados pela autoridade sanitária do país em que se realizou a pesquisa clínica. As pesquisas conduzidas no Brasil, com produto biológico novo ou produto biológico, devem ter autorização prévia da ANVISA, de acordo com a legislação vigente apresentada neste trabalho (ANVISA, 2010).

Segundo a RDC nº 09/2015, o protocolo de pesquisa é o documento mais importante do dossiê de anuência de pesquisa clínica, devendo estar descritos os objetivos, o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização do estudo, além de prover o contexto e sua fundamentação. Dessa forma, o projeto apresentado deve ser bem escrito, apresentar coerência entre o objetivo e o desenho propostos, bem como uma amostra significativa e que seja adequada a cada fase da pesquisa.

O desenho do estudo clínico é um ponto crítico para a eficiência do ensaio, uma vez que deve definir a melhor e mais confiável estimativa do efeito e/ou segurança de determinado produto em estudo. Sabendo que o grupo amostral é limitado e dificilmente representa fielmente a população subjacente, esta estimativa nunca será absolutamente conclusiva.

Objetiva-se, portanto, a identificação de um desenho de estudo que reduza a probabilidade de resultados falsos positivos, dependendo de fatores como objetivos do estudo, área terapêutica, comparação de tratamento e fase de testes clínicos.

A ferramenta capaz de tratar os erros estimados de um estudo é a bioestatística, possibilitando assumir um nível de risco que pode ser aceitável, em termos de custos financeiros e para a saúde pública que, por sua vez, espera a descoberta de novos tratamentos eficazes e seguros. Considerando a importância da metodologia estatística empregada, a diretriz E9 ICH – “Princípios Estatísticos para Estudos Clínicos” traz os princípios básicos de desenho e análise de estudos clínicos (ICH, 1998).

Aspectos como controles, desfechos, randomização, mascaramento, tamanho da amostra e fases do estudo devem ser considerados na formulação do desenho adequado, cabendo aos envolvidos nesta atividade estipular as características de interesse e como as mesmas serão obtidas por meio de uma metodologia que favoreça o alcance dos resultados esperados.

O *endpoint* (desfecho) adotado é o indicador medido em um participante, ou em uma amostra coletada do participante, para avaliar a segurança, eficácia ou outro objetivo de um estudo clínico. As medidas de eficácia, segurança e qualidade de vida são os indicadores comumente utilizados, a saber:

- Eficácia é simplesmente uma estimativa de quão eficaz o produto medicinal em teste é em eliminar/reduzir os sintomas ou desfechos em longo prazo da doença em estudo. As medidas de eficácia podem ser de vários tipos, como: pressão arterial, tamanho do tumor, febre, teste da função hepática ou índice de massa corporal.

- Segurança do tratamento em teste é tão importante para o estudo quanto a eficácia do tratamento. Todas as reações adversas ou eventos negativos que um participante tiver durante a realização do estudo devem ser documentados. Os investigadores monitoram reações ou eventos adversos para determinar a segurança durante um estudo clínico. A informação é usada para descrever o perfil de segurança do tratamento em teste. Os eventos adversos podem ser leves, como reações em curto prazo e cefaleia, ou graves, como AVC e morte.
- A medida geralmente chamada de qualidade de vida (QoL, na sigla em inglês) em estudos clínicos é agora um termo consagrado. A QoL inclui bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidades. Há medidas gerais de QoL, que não são específicas para uma doença ou condição – bem-estar geral – e há questionários específicos para doenças, que são mais sensíveis às influências do tratamento e outras enfermidades. Todos os questionários devem ser validados adequadamente antes de serem usados como desfechos válidos do estudo (SPEERS; KARLBERG, 2010).

A seleção de um desfecho primário, ou seja, a variável que fornece a evidência mais relevante e convincente relacionada ao objetivo principal do estudo, é, portanto, um dos pontos críticos na escolha do seu desenho, uma vez que ela ditará a aceitação dos resultados. O tratamento será avaliado quanto a sua relevância clínica e consideráveis benefícios de acordo com a confiabilidade e validade do desfecho escolhido.

A fim de evitar tendências na avaliação estatística dos resultados do estudo utilizam-se ferramentas de randomização e mascaramento. É interessante o seguimento de uma abordagem duplo-cega para investigador e participantes, em conjunto com um plano de randomização, reduzindo vieses importantes que poderiam ser inseridos indevidamente. A randomização é um método para alocar participantes para vários grupos ou partes do estudo aleatoriamente (por acaso), resultando em grupos comparáveis e livres do viés de seleção. Assim, os participantes devem ter a mesma chance (50%) de receberem o tratamento ativo ou o controle. Em estudos mascarados, os tratamentos administrados devem ser indistinguíveis entre si, havendo níveis de mascaramento: simples-cego, duplo-cego e triplo-cego, conforme o caso. O conhecimento do tratamento pode influenciar na interpretação do estudo clínico e culminar em vieses do investigador, do avaliador e/ou de desempenho (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

Quanto ao tamanho amostral, este é determinado ainda na fase de planejamento, de forma que o número de participantes seja suficientemente grande para responder com



confiabilidade as questões investigadas. Assim o método para calcular a amostra deve ser registrado no protocolo, juntamente com as hipóteses feitas, permitindo a reprodutibilidade desses resultados e a identificação de um tamanho ideal ou próximo do ideal para o cenário apresentado (THEES, 2010).

Estudos multicêntricos ajudam a atingir um número suficiente de participantes para atender o objetivo do estudo dentro de um prazo razoável, além de produzir achados generalistas, pois os participantes são recrutados de uma população maior com ampla diversidade de cenários clínicos (SPEERS; KARLBERG, 2010).

Além do exposto, o protocolo deve descrever ainda os objetivos e hipóteses; riscos potenciais e benefícios conhecidos; descrição da população a ser estudada bem como critérios de inclusão e exclusão; descrição e justificativa da via de administração, dosagem e períodos de tratamento; parâmetros de eficácia e segurança; métodos estatísticos a serem utilizados, além de métodos do controle e da garantia da qualidade (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

No que tange o tratamento de produtos biológicos submetidos a registro, sabe-se que a comprovação dos atributos necessários ao medicamento para sua aprovação é dada particularmente pela avaliação positiva de estudos clínicos conjuntamente com dados físico-químicos que complementam a caracterização integral da molécula. Dessa forma, a regulamentação específica que dispõe sobre o conteúdo necessário para submissão de dossiê de registro para produtos biológicos, ressaltando a RDC nº 55/2010 e o Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para fins de Registro e/ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos, é pertinente e necessária visto a importância e complexidade do tema.

O Guia supracitado dispõe de uma orientação quanto às informações necessárias e o formato adequado para a organização e apresentação de um relatório clínico em uma petição de registro ou pós registro de produtos biológicos ou produtos biológicos novos. Nele são citados os requisitos mínimos de conteúdo para o relatório, na sequência que segue (ANVISA, 2011):

1. Índice;
2. Lista de abreviaturas e definição de termos;
3. Introdução geral com a contextualização do medicamento investigado;
4. Aprovação do ponto de vista ético;
5. Objetivos do estudo;

6. Plano de investigação (descrição geral do desenho do estudo, discussão do estudo, seleção da população);
7. Emendas do protocolo;
8. Tratamentos (tratamentos administrados, identificação do (s) produto (s) investigacional (is), seleção de doses no estudo, terapia concomitante e anterior);
9. Randomização e mascaramento (método de alocação, mascaramento);
10. Desfechos de eficácia e segurança;
11. Dados de garantia de qualidade;
12. Métodos estatísticos (determinação do tamanho da amostra, populações analisadas, planos estatístico e analítico utilizados, análise interina, imputação de dados);
13. Sujeitos de pesquisa do estudo (disposições dos sujeitos de pesquisa, desvios de protocolo);
14. Avaliação de eficácia (conjunto de dados analisados, características demográficas e de base, medidas para verificação de adesão ao tratamento, resultados de eficácia-análise da eficácia, aspectos da análise estatística, ajustes para co-variáveis, manejo de exclusões e dados faltantes, análise de subgrupos, dose, concentração e resposta, interações medicamentosas e relação droga-doença, conclusões de eficácia);
15. Avaliação de segurança (grau de exposição ao produto investigacional, eventos adversos- resumo dos eventos adversos, análise dos eventos adversos, listagem dos eventos adversos);
16. Mortes e outros eventos adversos graves (listagem e narrativa de mortes e outros eventos adversos, análise e discussão de mortes e outros eventos adversos);
17. Avaliação laboratorial (alterações individuais do paciente, anormalidades individuais clinicamente significativas);
18. Conclusões de segurança;
19. Discussão e conclusões gerais; e
20. Lista de referências.

### **1.11. O perfil de estudos clínicos para registro de produtos biológicos no mundo**

Os requerimentos para aprovação de protocolos e relatórios de estudos clínicos sugeridos por cada país possuem características próprias. A respectiva autoridade regulatória, responsável pela garantia da qualidade no desenvolvimento de novos medicamentos, assim como na produção, distribuição, rotulagem e monitorização da segurança dos mesmos, deve assegurar que os estudos clínicos estejam em conformidade com os regulamentos nacionais de um país ao mesmo tempo em que concerne com as diretrizes internacionais.

O reconhecimento universal de uma única diretriz para a condução de estudos clínicos é uma forma de garantir a qualidade desses estudos no contexto mundial, seguindo padrões estabelecidos pelas boas práticas clínicas.

Nesse sentido, o guia harmonizado E8 intitulado “Considerações Gerais sobre Ensaio Clínicos”, produzido pela International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, 1997), descreve os princípios internacionalmente aceitos e práticas relacionadas à condução de estudos clínicos.

Derivado de documentos regionais, incluindo guias ICH então publicados, este manual aborda definições e termos relevantes ao tema, trazendo além de princípios gerais, o entendimento de eficácia e segurança harmonizado, elencando os documentos necessários para sua comprovação.

A concepção do desenho, a condução e a análise de estudos clínicos devem corresponder às exigências técnicas e ser reportados apropriadamente, de forma a considerar a racionalidade do processo, que a partir de uma pergunta, gera respostas concretas com conclusões embasadas cientificamente.

Algumas considerações são observadas a respeito de possíveis metabólitos, interações droga-droga e populações especiais (mulheres grávidas, lactentes e crianças, por exemplo). Além disso, o protocolo do estudo clínico deve apresentar objetivos claros para a confirmação da eficácia e segurança do produto, baseados em dados pré-clínicos. Todos esses requerimentos visam à assegurar a adequabilidade de ensaios clínicos, adequando exigências regulatórias à viabilidade dos estudos. Assim, consideram-se as dificuldades que testes desse porte podem apresentar em detrimento à efetiva garantia de resultados confiáveis (ICH, 1997).

A evolução das estratégias de desenvolvimento de medicamentos e a avaliação de processos relacionados se utilizam de todo o conhecimento produzido até os dias de hoje e se voltam ainda para a melhoria de suas concepções.

Nesse segmento, este trabalho inicia o levantamento dos pontos críticos relacionados à análise de solicitações de registro de produtos biológicos, avaliando a conformidade da documentação submetida à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e destacando a importância da robustez de estudos clínicos conduzidos com os produtos candidatos ao mercado.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral:**

Avaliar a qualidade da documentação instruída aos processos de registro de produtos biológicos submetida à ANVISA e destacar os aspectos relevantes no que concerne ao módulo de Estudos Clínicos.

### **2.2. Específicos:**

- ✓ Descrever as principais disposições da legislação brasileira acerca do registro de produtos biológicos;
- ✓ Comparar o arcabouço normativo quanto ao registro de produtos biológicos no Brasil com a regulação sanitária harmonizada no cenário mundial;
- ✓ Realizar um diagnóstico das tendências observadas durante a análise de pleitos de registro de produtos biológicos na Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO/ANVISA);
- ✓ Verificar o impacto da qualidade da documentação submetida à ANVISA quanto ao Deferimento/Indeferimento das solicitações de registro de produtos biológicos;
- ✓ Levantar a ocorrência de Exigências relacionadas aos estudos clínicos e sua implicação no tempo de análise de um processo de registro;
- ✓ Caracterizar a importância de estudos clínicos no registro de um produto biológico;

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Análise documental**

Na tentativa de ponderar o impacto de estudos clínicos no registro de produtos biológicos foi desenvolvida uma revisão e análise documental da literatura aplicada à condução de estudos clínicos, com vistas a normas e legislações específicas de órgãos reguladores internacionais e nacionais.

O estudo tem natureza documental descritiva, qualitativa, baseado em documentos oficiais, legislações vigentes no país, banco de dados da ANVISA, legislações internacionais oriundas de países reconhecidamente avançados em regulação sanitária de produtos biológicos, guias oficiais da Organização Mundial da Saúde, artigos científicos, dissertações e rede mundial de computadores (web).

Foi realizado um levantamento bibliográfico pertinente à legislação sanitária restrita ao tema, cujo conteúdo foi confrontado com literatura selecionada e com dados confidenciais de posse da ANVISA, a fim de atender aos objetivos do estudo e contribuir para a harmonização de entendimentos que dizem respeito ao processo de análise de solicitações de registro de produtos biológicos no âmbito desse órgão regulador.

A observação dos pontos críticos na avaliação da qualidade de estudos clínicos foi realizada durante a rotina de trabalho da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), localizada na sede da ANVISA, em Brasília. A identificação de particularidades e dificuldades que esse processo implica envolveu a percepção de especialistas responsáveis pela análise de pleitos de registro, suscitando ferramentas de melhoria desta atividade após o tratamento adequado das deficiências relacionadas.

Foram consultadas bases de dados próprias da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos, ANVISA, a fim de verificar a realidade de estudos submetidos por empresas interessadas no registro de novos produtos, de forma a avaliar a qualidade de seu conteúdo.

Também foram estudados guias internacionais e nacionais com escopo de harmonização de exigências regulatórias sobre o tema em pauta como forma de orientação às ações de aperfeiçoamento e uniformização no processo de avaliação de relatórios clínicos para fins de registro.

### 3.2. Coleta de dados

Foi realizada análise estatística descritiva após a coleta de dados disponíveis na base interna da ANVISA, através do sistema Datavisa. Utilizado na rotina de trabalho dos servidores, o sistema Datavisa conta com um acervo de elementos que configuram o histórico de cada produto submetido ao controle e fiscalização sanitária pela Agência, incluindo os medicamentos.

Objetivando o levantamento temporal de produtos cujo pleito de registro foi avaliado pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) nos últimos 5 anos, utilizou-se a ferramenta de geração de relatório com o perfil de gestor no Datavisa. Assim, na aba Relatórios, foram selecionados os filtros: categoria > Medicamentos; códigos de assunto > 10489, 1529, 1528, 10370, 10369, 10566, 10567, 10568, 10569; situação > Deferido + Indeferido; período > 01/01/2011 a 09/05/2016.

O período de tempo utilizado neste estudo foi definido de acordo com a publicação e validade das novas exigências regulatórias estabelecidas pela RDC nº 55/2010. Publicada em dezembro de 2010, a RDC de registro de produtos biológicos e produtos biológicos novos entrou em vigor na data de sua publicação, quando as empresas peticionárias foram orientadas a adequar suas solicitações às disposições da atual norma elaborada pela ANVISA para fins de registro sanitário de medicamentos biológicos. Dessa forma, considerou-se todo o período caracterizado pela vigência da RDC nº 55/2010 até recente data. Atenta-se para o fato de alguns processos terem sido protocolados anteriormente à data de publicação da RDC e terem sido analisados no período de transição entre as normativas 315/2005 e 55/2010, o que pode implicar em um quantitativo de Exigências técnicas para atualização da documentação e apropriação dos novos requisitos para registro de produtos biológicos.

Ressalta-se que os códigos de assunto para peticionamento de documentação de suporte a registros e pós-registros de produtos biológicos encontram-se disponíveis para acesso no portal da Anvisa.

A saber, os códigos utilizados para a consulta referem-se às categorias de registro de produtos biológicos determinadas pela RDC ANVISA nº 55/2010, detalhados anteriormente na Tabela 3.

O relatório gerado intitula-se Processos e Petições Cadastrados, Migrados ou Protocolados na UNIAP, cujo acesso só é possível pelo perfil de gestor concedido à gerente da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da ANVISA. Nesse modelo de configuração, o

sistema Datavisa compila o histórico de protocolos conduzidos pela Gerência de Gestão Documental a partir dos filtros selecionados.

O arquivo em Excel obtido apresenta os códigos categorizados em assunto, CNPJ da empresa solicitante, razão social da empresa, número do processo na ANVISA, nome do produto, número de expediente protocolado, data de entrada na Agência, data de publicação no Diário Oficial da União (DOU) e situação do processo (Deferido/Indeferido).

De posse dos dados do relatório inicial, delimitou-se o escopo de trabalho deste TCC, definindo o tamanho da amostra para análise em 145 (cento e quarenta e cinco) processos, com data de publicação no período supracitado (janeiro de 2011 a maio de 2016), sob vigência da RDC nº 55/2010.

Realizou-se, então, consulta individual a cada processo relacionado, buscando as Exigências exaradas à época pelos especialistas responsáveis pela análise do pleito. Esses dados foram coletados do sistema Datavisa e compilados em arquivo próprio, respeitando-se a confidencialidade das informações. Desenvolveu-se em seguida uma categorização das Exigências, conforme detalhado a seguir.

Devido à insuficiência de trabalhos publicados acerca da relevância da regulação de medicamentos no Brasil e, principalmente, no que concerne aos produtos biológicos, a categorização realizada nesta análise utilizou metodologia exclusiva, de forma que foi considerado o conteúdo técnico de cada Exigência elaborada pela ANVISA neste período. Por tratar-se de consulta ao banco de dados, fez-se a avaliação do texto das Exigências emitidas quando da análise de seus respectivos processos, de acordo com o teor técnico característico e o julgamento de valor baseado em percepções individuais da autora. Na tentativa de elucidar e nomear categorias que melhor descreviam um grupo de Exigências, ressalva-se a dificuldade que esta atividade representou, à medida que cada processo compreende particularidades intrínsecas aos produtos, com natureza distinta entre si.

Foram definidas, portanto, três categorias gerais de Exigências, sendo estas: DOCUMENTAÇÃO, QUALIDADE e EFICÁCIA / SEGURANÇA, resumidas na Tabela 5.

A categoria DOCUMENTAÇÃO se refere a toda documentação legal atribuída à RDC nº 55/2010 e às demais legislações de registro de produtos biológicos, citando-se como exemplo: documentação administrativa (formulários de petição FP1 e FP2; Licença de Funcionamento da Empresa; Autorização de Funcionamento da Empresa; Certificado de Responsabilidade Técnica do farmacêutico habilitado para responder pela empresa; justificativa



técnica para subsidiar o registro do produto; Comprovante de Registro no país de origem do produto biológico); Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela ANVISA e pela autoridade sanitária competente do país de todos os fabricantes que participam do processo produtivo do produto; documentação relacionada à rótulos e embalagens. Além das subcategorias citadas, incluem-se a de documentação adicional e outros.

A categoria QUALIDADE é atribuída às Exigências que se relacionam com a comprovação da qualidade do produto por meio da análise de todos os parâmetros importantes para cada classe de produto biológico. A mesma foi dividida nas seguintes subcategorias: Características do produto (contempla os dados gerais do produto, sua formulação, cuidados de conservação, informações sobre excipientes, contaminantes e impurezas e caracterização); Processo Produtivo (informações sobre as etapas de fabricação, descrição dos controles em processo, validação das etapas críticas e relatório técnico com o histórico de desenvolvimento do produto); Metodologia Analítica (se refere às metodologias empregadas para avaliação da qualidade do produto, incluindo suas respectivas validações); Controle de Qualidade (descrição dos testes de controle de qualidade realizados desde o princípio ativo até o produto terminado; descrição dos padrões de referência utilizados e validação dos métodos específicos); Estabilidade (incluem os estudos de estabilidade – longa duração, acelerado, de estresse, em uso; a estabilidade genética e estudos de extraíveis e lixiviáveis); Cadeia de transporte (qualificação de operação e desempenho das caixas utilizadas para o transporte e validação dos procedimentos relacionados durante todo o trajeto); Outros.

A categoria EFICÁCIA / SEGURANÇA inclui a documentação comprobatória dos requisitos de eficácia e segurança de acordo com as indicações propostas para cada produto, garantindo que todos os medicamentos registrados tenham efeito terapêutico comprovado e segurança de uso associada. Nesta categoria estão incluídos os Relatórios de estudos clínicos e não clínicos (Relatório de Experimentação Terapêutica), o texto de bula proposto e os Relatórios de Farmacovigilância e o Plano de Minimização de Riscos.

Os itens de exigência ainda foram categorizados em Informativos e de Esclarecimento, considerando o teor do comando do texto. Sabe-se que a ANVISA tem a prerrogativa de orientação do setor regulado quanto às premissas regulatórias vigentes e seu efetivo cumprimento. Por isso, as Exigências Técnicas exaradas podem trazer conteúdo de instrução às empresas petionárias com a descrição detalhada de procedimentos/ações/documentação necessários à análise. A categoria Informativo, portanto, se refere a esses casos, quando o objetivo da Exigência é apenas orientar a empresa quanto ao correto seguimento da legislação

sanitária. De igual forma, a categoria Esclarecimentos foi associada às solicitações pontuais e específicas para determinado pleito, de forma que estes itens não se enquadraram nas demais categorias gerais estabelecidas para este trabalho por apresentarem tamanha particularidade.

**Tabela 5.** Apresentação da classificação de Exigências exaradas para processos de registro de produtos biológicos entre 2011 e maio de 2016, detalhadas em categorias e subcategorias.

DOCUMENTAÇÃO	QUALIDADE	EFICÁCIA/ SEGURANÇA	OUTROS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentação administrativa</li> <li>• Documentação adicional</li> <li>• CBPF</li> <li>• Rótulos e embalagem</li> <li>• Outros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características do produto</li> <li>• Controle de qualidade</li> <li>• Processo produtivo</li> <li>• Cadeia de transporte</li> <li>• Metodologia analítica</li> <li>• Estabilidade</li> <li>• Outros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bula</li> <li>• Estudos clínicos</li> <li>• Estudos não clínicos</li> <li>• Farmacovigilância</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclarecimentos</li> <li>• Informativo</li> </ul>

### 3.3. Análise qualitativa de dados

Uma vez analisado o quantitativo de produtos, segundo a sua aprovação ou não aprovação, e verificado o envio prévio de solicitações de esclarecimentos na forma de Exigências, utilizou-se os dados colhidos juntamente com a categorização qualificada para cada item de Exigência para a discussão de como a qualidade dos documentos instruídos processualmente nos dossiês de registro de produtos biológicos determinam a análise do pleito e as conclusões acerca de sua validade e conformidade.

Este trabalho se restringe a uma abordagem funcionalista de análise documental, capturando o que há de concreto em dados existentes. Dessa forma, não coube a esta autora a produção de novos elementos.

Assim, foram traçados os perfis de registro de produtos biológicos no âmbito da ANVISA, ponderando a observância do aparato legal que orienta sobre a documentação mínima necessária para solicitações de registro dessa classe de produtos, especialmente no que tange os relatórios de experimentação terapêutica e ensaios clínicos requeridos.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido a irradiação, produtos químicos ou seleção forçada (VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013).

Devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, a regulamentação dos procedimentos de registro de medicamentos biológicos no Brasil é pautada pela RDC nº 55/2010, onde são adotadas as seguintes definições:

**Produto biológico:** é o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso);

**Produto biológico novo:** é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para o uso) (ANVISA, 2010).

A RDC nº 55/2010 é aplicável, portanto, às solicitações de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, sendo consideradas as seguintes categorias de produtos no escopo desta resolução:

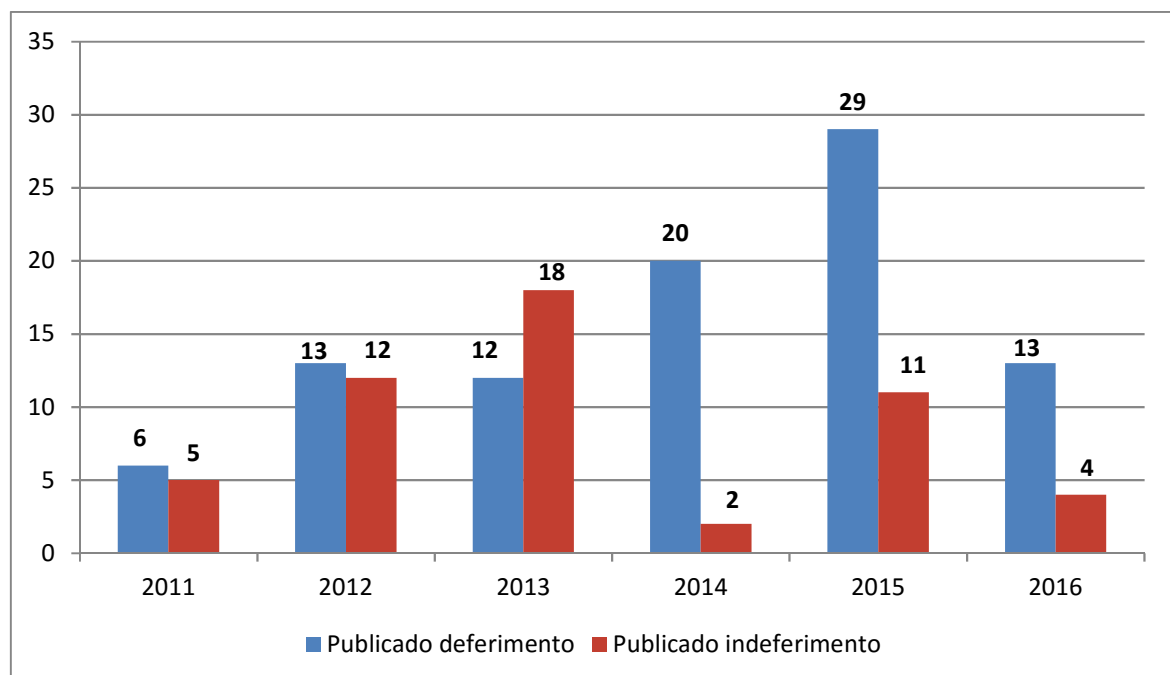
- i. **Vacinas:** são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s);
- ii. **Soros hiperimunes:** são imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microrganismos ou vírus;

- iii. **Hemoderivados:** são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;
- iv. **Biomedicamentos**, classificados em:
  - a. Medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e
  - b. Medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.
- v. **Anticorpos monoclonais:** são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas;
- vi. Medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos;

Uma vez que as classes de probióticos e alérgenos possuem normativas específicas devido às suas particularidades, estas não são consideradas para fins da Resolução RDC nº 55/2010. Todavia, para obter o diagnóstico real de publicações de registro de produtos biológicos em período determinado, foram incluídas neste trabalho as classes citadas, a saber sua definição:

- vii. **Probióticos:** são preparações ou produtos contendo microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro;
- viii. **Alérgenos:** são substâncias, geralmente de origem proteica, presentes em animais ou vegetais, capazes de induzir uma resposta IgE e/ou uma reação alérgica do tipo I.

Na margem de tempo considerada (janeiro de 2011 a maio de 2016) foram publicadas 145 (cento e quarenta e cinco) decisões regulatórias a respeito de solicitações de registro, tendo como conclusão a aprovação (deferimento) ou não aprovação (indeferimento) dos pleitos, em consequência da avaliação técnica da equipe responsável (Figura 8).



**Figura 8.** Série histórica de publicações (deferimento e indeferimento) de processos de registro de produtos biológicos entre 2011 e maio de 2016.

Assim, entre os anos de 2011 e 2016 foram publicados um total de 93 (noventa e três) registros de produtos biológicos, discriminados nas categorias ora apresentadas, conforme a Tabela 6. O número de indeferimentos de solicitações de registro foi de 52 (cinquenta e dois) processos, que por apresentarem falhas na documentação técnico-sanitária requerida, não tiveram aprovação para o mercado. No período considerado houve, em geral, maior quantidade de deferimentos, excetuando-se pontualmente o ano de 2013, sem um motivo conhecido.

Percebe-se através da série histórica apresentada uma quantidade maior de publicações em 2015, o que pode ser atribuído, entre outros fatores, ao aumento do corpo técnico responsável pela análise e à otimização do processo de avaliação de solicitações de registro, em detrimento de outras atividades. Nesse sentido, observa-se a importância de novas contratações para a Agência, uma vez que o aumento de pessoal qualificado, derivado da nomeação do último concurso público, ocorrida em 2014, gerou proporcional aumento de produtividade. Considerando que no primeiro ano de atuação estes servidores foram devidamente treinados para o desempenho das atividades da Gerência, o reflexo da capacitação é percebido claramente no ano de 2015, novamente atentando para a qualidade técnica da equipe e dos treinamentos recebidos.

**Tabela 6.** Número de publicações de deferimentos e indeferimentos por classe de produto biológico entre 2011 e maio de 2016.

<b>CLASSE</b>	<b>Publicado deferimento</b>	<b>Publicado indeferimento</b>	<b>Total Geral</b>
Alérgenos		9	9
Anticorpo monoclonal	24	3	27
Biomedicamento - biotecnológico	38	12	50
Biomedicamento - fluido biológico	2	2	4
Biomedicamento - tecido animal	2	10	12
Hemoderivado	8	6	14
Medicamento contendo MO mortos		1	1
Probiótico	4	7	11
Vacina	15	2	17
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>52</b>	<b>145</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

A partir da Tabela 6, observa-se o predomínio de pleitos de registro de produtos biotecnológicos, fato que reflete o investimento crescente na ciência acompanhada pela tecnologia. Atualmente, a Engenharia Genética ocupa uma posição de destaque na indústria farmacêutica, trazendo uma tecnologia inovadora que permite subsidiar métodos tradicionais de produção e a obtenção de produtos inteiramente novos com propriedades úteis aos tratamentos de saúde aplicáveis (VARGAS et al., 2012).

Os anticorpos monoclonais são a segunda classe de produtos biológicos com maior relevância entre as solicitações de registro no período considerado, compreendendo aproximadamente 20% das petições publicadas. Os anticorpos monoclonais, como terapia alvo, representam grandes inovações na terapêutica conhecida, uma vez que sua alta especificidade gera efeitos adversos em menor proporção e a relação risco x benefício é favorável ao usuário. Essas moléculas, atualmente, têm grande aplicação na oncologia, no tratamento de doenças autoimunes, na prevenção de rejeição de transplantes, e como marcadores para testes diagnósticos. Dessa forma, as características próprias dessa classe garantem o sucesso e a efetividade no uso clínico, ao mesmo tempo em que fomentam grandes investimentos em pesquisa (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

O processo de aprovação de um medicamento novo no mercado é uma tarefa que requer ações diversas e articuladas, de natureza técnico-científica, administrativa e política, que garantam a adequação do medicamento e sua inocuidade. O alcance do rigor necessário é estabelecido por metodologia consistente para subsidiar as ações de vigilância sanitária no que concerne a avaliação de pleitos de registro.

Na busca de orientação deste procedimento de maneira a torná-lo mais estruturado, claro e didático, contribuindo, sobretudo, para a melhoria das condições de desenvolvimento e execução das atividades dos profissionais responsáveis, o processo de avaliação das petições objeto de análise pela GPBIO está subdividido em:

1. Avaliação preliminar;
2. Avaliação técnico-sanitária:
  - 2.1. Tecnologia farmacêutica (qualidade); e
  - 2.2. Eficácia e segurança.

A avaliação preliminar tem por objetivo fazer uma triagem dos documentos anexados ao processo pelos interessados. A análise é feita num momento inicial, de forma não exaustiva, de maneira a verificar se constam todos os documentos e/ou dados necessários para que se ultrapasse a fase preliminar e se adentre na fase técnico-sanitária. No detalhe, tem-se que esta fase busca certificar que o dossiê apresentado é composto pelos documentos necessários à avaliação técnico-sanitária e que, por sua vez, estão descritos nas normativas afins.

Se, porém, houver a verificação de falta ou reprovação dos documentos ou dados solicitados, a continuidade da análise é inviabilizada, podendo desde já indeferir a petição. A análise do pleito não passará à etapa técnico-sanitária à medida que o dossiê se encontra incompleto, impossibilitando, portanto, sua análise nas etapas subsequentes.

A faculdade da utilização do instituto da Exigência ainda na etapa de análise preliminar é aplicável, exclusivamente, para situações em que o arcabouço normativo for omissivo e, portanto, não deixar claro as condições, documentos e/ou dados necessários à análise técnico-sanitária, tornando válida a utilização do instituto da Exigência para complementação do dossiê.

Em casos de decurso significativo de tempo entre o momento do protocolo e a análise preliminar, pode ser necessária, ocasionalmente, a adequação temporal do dossiê anteriormente apresentado, fazendo uso do envio de Exigências quando a empresa já não tenha feito a atualização dos dados.

Também deve ser verificado nessa fase preliminar se há algum outro impeditivo à continuidade da análise, como por exemplo, petições que tenham o mesmo objeto e causa de pedido de recursos administrativos anteriormente protocolados e ainda não finalizados, hipótese na qual estas também devem ser indeferidas.

A etapa de avaliação técnico-sanitária dos pedidos tem início após a devida formação do dossiê, dependente do resultado positivo da etapa preliminar. Assim, esta fase consiste da análise diretamente relacionada aos riscos sanitários, ou seja, da apreciação dos documentos constantes da petição que tem por objetivo provar a qualidade, eficácia e segurança do medicamento em estudo. Não se debruçará mais, portanto, em falhas processuais, que devem ser vencidas na etapa preliminar.

Nesse contexto, a ordem de avaliação se dá a critério do técnico, iniciando pela comprovação tecnológica farmacêutica de qualidade ou ainda pela comprovação de segurança e eficácia, sempre visando a maneira mais econômica e eficiente para a avaliação de todo o conteúdo. Caberá ainda a execução ou não de Exigências, ressaltando que as mesmas deverão pautar-se no conceito exato do instituto, qual seja: “providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instruiu as petições protocolizadas na ANVISA” (ANVISA, 2005b).

A faculdade de utilização do instituto da Exigência adequa-se às situações em que a análise se depara com dúvidas consistentes em relação às quais esclarecimentos prestados pelo peticionário podem facilmente clarear a análise.

Atualmente, esse processo de avaliação de solicitações de registro realizado pela autoridade reguladora na figura da ANVISA tem sido alvo de diversas críticas que se referem, sobretudo, aos prazos, considerados longos demais. Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SCHEINBERG, 2011), as implicações da morosidade na análise das solicitações de registro recebidas pela ANVISA impedem o acesso de pacientes a novas alternativas de tratamento bem como evitam que médicos tenham acesso a inovações terapêuticas.

Essa realidade encadeia diversas pressões sobre o órgão regulador que, por sua vez, volta-se para o problema reportado na tentativa de ponderar os interesses de toda a comunidade científica, industrial, farmacêutica, médica e de usuários. A assertiva é de que esse cenário não deve comprometer a qualidade da análise dos processos, visto que é necessário assegurar que os resultados que basearam o registro de um medicamento sejam absolutamente confiáveis.

Ocorre que o prazo de análise, contado desde a entrada da documentação na ANVISA, quando esta recebe um número de protocolo para acompanhamento, até a publicação de seu





<b>Publicado indeferimento</b>	<b>26</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>2</b>				<b>52</b>
Indeferimento com exigência		17	6	1	2				26
Indeferimento sumário	26								26
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>33</b>	<b>27</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>145</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

O registro de Exigências também foi observado em aproximadamente 80% das solicitações deferidas. Nesse quantitativo está incluído número variável de manifestações, sendo que uma manifestação corresponde ao envio de uma Notificação de Exigência, composta por um ou mais itens. Incentiva-se o esgotamento de pendências em uma única manifestação, porém, geralmente, são necessários novos comandos à medida que o pleito é avaliado com maior profundidade. Observou-se ainda a necessidade de reiteração de itens de exigência anteriormente enviados, uma vez que, por diversos motivos, os mesmos não foram cumpridos integralmente, qual seja pelo seu não entendimento, ausência de documentação comprobatória, não observância das instruções, envio de documentação incompleta e insuficiente ou divergências técnicas.

Entre os produtos deferidos, as classes de biomedicamentos obtidos de fluidos biológicos e a de hemoderivados tiveram maior média de Notificações de Exigências (Tabela 9) bem como apresentaram tempo médio de análise proporcionalmente maior em relação às outras classes de produtos (Tabela 10). Os biomedicamentos de fluidos biológicos também figuraram entre as classes com maior tempo de tramitação para processos indeferidos, ficando atrás somente da classe de medicamentos contendo microrganismos mortos, cuja média de tempo expressa um comportamento extraordinário, e da classe de vacinas, que necessariamente demanda tempo considerável para o processo de concessão de registro visto sua complexidade.

**Tabela 9.** Média de manifestações (envio de Notificações de Exigências) por classe de produto biológico e Status de publicação entre 2011 e maio de 2016.

<b>CLASSE</b>	<b>Publicado deferimento</b>	<b>Publicado indeferimento</b>	<b>Total</b>
Alérgenos	-	0,8	0,8
Anticorpo monoclonal	2,6	0,7	2,4
Biomedicamento - biotecnológico	2,0	0,7	1,7
Biomedicamento - fluido biológico	3,5	2,0	2,8
Biomedicamento - tecido animal	0,5	0,3	0,3
Hemoderivado	2,9	1,0	2,1
Medicamento contendo MO mortos	-	1,0	1,0
Probiótico	1,8	0,6	1,0
Vacina	2,0	2,5	2,1
<b>Total</b>	<b>2,2</b>	<b>0,8</b>	<b>1,7</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

**Tabela 10.** Tempo médio de tramitação (em dias) dos processos de registro de produtos biológicos, detalhados por classe, entre 2011 e maio de 2016.

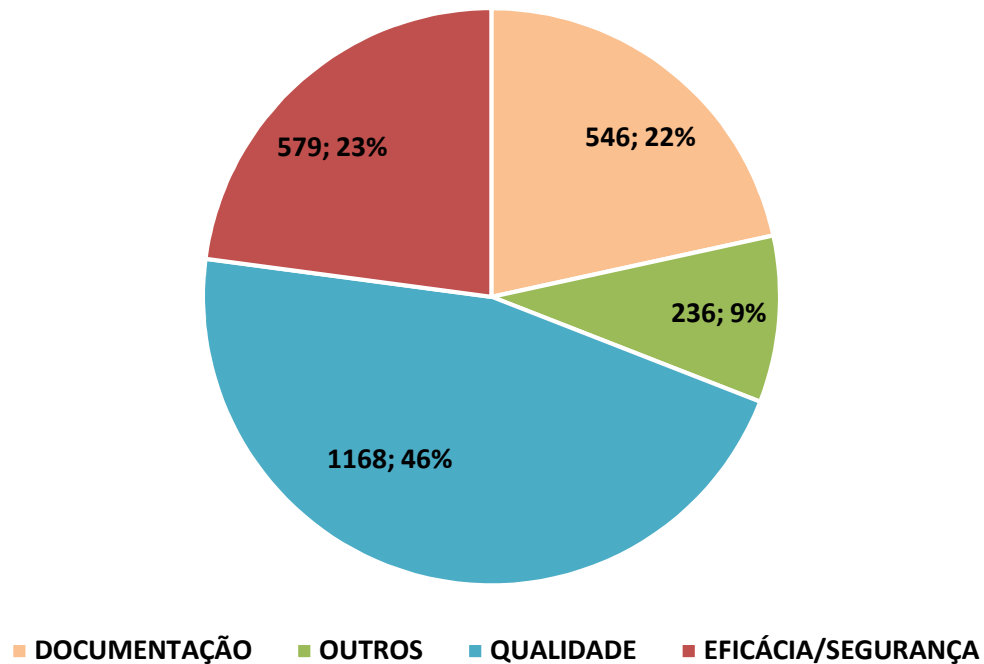
<b>CLASSE</b>	<b>Publicado deferimento</b>	<b>Publicado indeferimento</b>	<b>Total</b>
Alérgenos	-	389	389
Anticorpo monoclonal	493	366	479
Biomedicamento - biotecnológico	456	443	453
Biomedicamento - fluido biológico	818	706	762
Biomedicamento - tecido animal	203	428	390
Hemoderivado	892	440	698
Medicamento contendo MO mortos	-	1440	1440
Probiótico	371	528	471
Vacina	441	853	490
<b>Total</b>	<b>499</b>	<b>483</b>	<b>493</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

Essa relação observada entre o número de manifestações e o tempo médio de tramitação de um pleito de registro demonstra que as falhas de instrução processual e a ausência de documentação clara e suficiente para subsidiar as decisões regulatórias demandam maior esforço, à medida que implicam a emissão de número significativo de Exigências e, conseqüentemente, até que sejam cumpridos todos os requerimentos solicitados, aumentam os prazos relacionados. Os pedidos de registro, portanto, levam um tempo demasiado em análise, postergando a sua publicação, a qual muitas vezes culmina em indeferimento.

No tocante ao conteúdo das Exigências exaradas, fez-se uma análise, item por item, de todo o histórico da amostra utilizada, a fim de encontrar pontos críticos observados durante a avaliação técnico-sanitária. Cada item de Exigência, portanto, foi classificado em três grandes categorias, a saber: DOCUMENTAÇÃO, QUALIDADE e EFICÁCIA / SEGURANÇA.

A Figura 9 apresenta o quantitativo e o percentual de cada categoria atribuída às Exigências no período estudado. Os itens que não corresponderam a nenhuma das categorias estabelecidas ou que ao mesmo tempo poderiam ser classificados em mais de uma categoria foram incluídos no grupo OUTROS.



**Figura 9.** Quantitativo (absoluto e percentual) de Exigências, por categoria, exaradas para os processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 a maio de 2016.

Percebe-se a relevância dos parâmetros de qualidade, correspondendo a quase metade do quantitativo de Exigências avaliadas por esse estudo. A qualidade de um produto está diretamente relacionada ao cumprimento de especificações definidas de acordo com o senso comum de determinada comunidade do que poderia ser considerado bom e aceitável (Scucuglia, 2001 *apud* THEES, 2010). Assim, essa avaliação é um dos pontos expressivos para o registro de um novo medicamento e demanda rigor e critérios necessários.

A segunda categoria que ganha destaque é aquela relacionada à comprovação de eficácia e segurança de um produto, objeto de análise deste trabalho. Complementarmente à primeira, a avaliação destes parâmetros contribui para o estabelecimento da conformidade de um produto proposto para uso, devendo observar a robustez de seu conteúdo segundo as exigências regulatórias.

Para a apreciação mais apropriada de cada uma das categorias gerais identificadas, essas foram detalhadas em subcategorias, conforme critérios atribuídos à instrução de cada item de Exigência, e estão apresentadas na Tabela 11.

**Tabela 11.** Quantitativo de Exigências por categorias e subcategorias exaradas para os processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.

Categorias e Subcategorias	Ano						Total
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
<b>DOCUMENTAÇÃO</b>	<b>35</b>	<b>136</b>	<b>63</b>	<b>79</b>	<b>149</b>	<b>84</b>	<b>546</b>
Documentação administrativa	15	35	25	26	33	33	167
Documentação adicional	2	17	13	16	40	29	117
CBPF	11	67	12	20	40	15	165
Rótulos e embalagem	1	12	10	10	25	4	62
Outros	6	5	3	7	11	3	35
<b>OUTROS</b>	<b>3</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>37</b>	<b>96</b>	<b>49</b>	<b>236</b>
Esclarecimentos	3	18	19	23	40	19	122
Informativo	0	9	5	14	56	30	114
<b>QUALIDADE</b>	<b>67</b>	<b>234</b>	<b>139</b>	<b>187</b>	<b>339</b>	<b>202</b>	<b>1168</b>
Características do produto	9	30	21	26	37	28	151
Controle de qualidade	4	19	6	12	18	10	69
Processo produtivo	12	29	17	28	61	36	183
Cadeia de transporte	7	29	24	39	62	29	190
Metodologia analítica	12	20	14	12	30	14	102
Estabilidade	21	86	46	55	103	46	357
Outros	2	21	11	15	28	39	116
<b>EFICÁCIA/SEGURANÇA</b>	<b>24</b>	<b>123</b>	<b>51</b>	<b>95</b>	<b>186</b>	<b>100</b>	<b>611</b>
Bula	13	49	25	48	51	43	229
Estudos clínicos	8	68	28	34	127	42	307
Estudos não clínicos	0	3	4	0	10	4	21
Farmacovigilância	4	6	3	13	16	12	54
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>520</b>	<b>277</b>	<b>398</b>	<b>770</b>	<b>435</b>	<b>2529</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

Dado o cômputo de maior número de processos de registro de produtos biológicos no ano de 2015, o número de Exigências exaradas foi proporcionalmente maior em relação ao período avaliado. Observa-se neste ano, o mesmo padrão apresentado nos demais quanto ao número de Exigências referentes à categoria de QUALIDADE, demonstrando que este sempre foi um obstáculo para o deferimento sumário das petições de registro na GPBIO.

Sabe-se que as particularidades dos produtos biológicos devem ser consideradas e estudos devem ser conduzidos para a indicação de um perfil de estabilidade do produto, permitindo a segurança na detecção de alterações de identidade, pureza e potência. De fato, muitos esclarecimentos foram solicitados pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) quando da análise de protocolos e relatórios de estabilidade, fato demonstrado pelo número significativo de Exigências emitidas. O conteúdo dessa documentação apresentou diversas falhas específicas, implicando à necessidade de envio de informações adicionais, principalmente, a respeito das análises físico-químicas, biológicas e microbiológicas

desenvolvidas, dos critérios de aceitação determinados para os parâmetros avaliados, da procedência dos lotes testados e da confirmação das condições de temperatura e umidade necessárias, do prazo de validade estabelecido para o produto a partir desses dados, da ausência de estudos de extraíveis e lixiviáveis e de estudos de estabilidade genética.

Dessa forma, cerca de 30% das Exigências relacionadas à avaliação da qualidade correspondem àquelas derivadas de incorreções dos estudos de estabilidade submetidos à análise técnica. Em sequência, aparecem as questões referentes à validação da cadeia de transporte e questionamentos a respeito do processo produtivo. A ausência de estudos de caracterização do produto e informações sobre sua identidade, tanto sobre a formulação quanto sobre seus cuidados de conservação, bem como adversidades na descrição e validação da metodologia analítica empregada no desenvolvimento e no controle de qualidade do produto foram ainda relevantes para esta análise.

A problemática envolvendo o envio da DOCUMENTAÇÃO legal disposta na RDC nº 55/2010 para o registro de novos produtos manteve um nível constante de ocorrência em função do tempo. Nesse contexto, citam-se inadequações quanto à documentação administrativa instruída, com irregularidades nos formulários de petição que fazem a identificação geral e descrição do produto solicitado, nas informações sobre o rastreamento de lotes, ausência de certificados sanitários de funcionamento da empresa e de responsabilidade técnica, de declarações sobre o registro do produto em seu país de origem bem como sobre a segurança em relação à encefalopatia espongiforme bovina, e de demais documentações de caráter normativo.

A RDC 55/2010 é clara quanto à necessidade de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação por todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou do produto biológico (ANVISA, 2010). Dessa forma, é imprescindível a apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), válido e emitido pela ANVISA, assim como pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante. O não atendimento desse requisito, no entanto, foi frequente nas solicitações de registro do período avaliado, ensejando o indeferimento de 33% das petições que tiveram Exigências relacionadas.

A solicitação de documentos adicionais e complementares aos processos de registro de produtos biológicos também foi observada, considerando a prerrogativa da ANVISA de solicitar, a qualquer tempo, informações extras e pertinentes à análise que auxiliem na tomada de decisão quanto à aprovação dos pleitos. Adequações quanto à descrição de rótulos e

embalagens (dizeres legais, materiais de acondicionamento e *layout*) também foram demandadas pela Agência.

Segundo a RDC 71/2009, que regulamenta a forma e o conteúdo dos rótulos de todos os medicamentos registrados e comercializados no Brasil, os rótulos dos produtos devem apresentar informações resumidas, com o objetivo de identificar o medicamento, alertar sobre o uso para populações especiais, orientar acerca do correto armazenamento e possibilitar o rastreamento de sua origem. A avaliação da rotulagem pela ANVISA almeja garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos (ANVISA, 2009b).

Desde 2014 nota-se uma tendência ascendente na emissão de Exigências relacionadas à EFICÁCIA / SEGURANÇA para os produtos cujos dossiês de registro foram analisados. Desse total, 50% dos itens de Exigências enviados discorrem sobre anormalidades nos estudos clínicos realizados, conforme será discutido mais a frente.

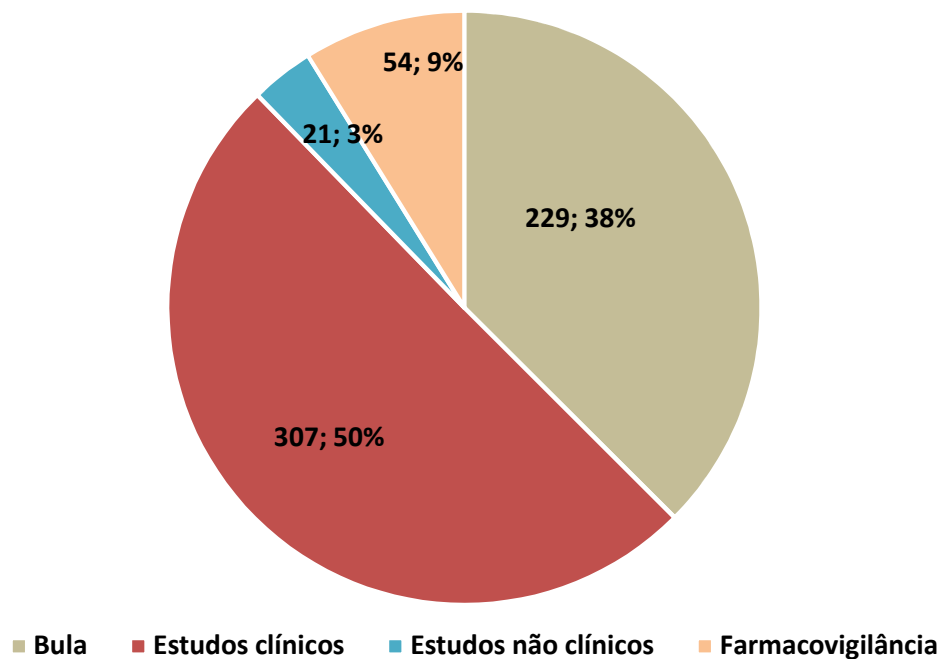
Observou-se a recorrência de incorreções nas propostas de texto de bula associadas, em geral, às evidências obtidas através dos estudos clínicos. Citam-se referências à comprovação do efeito esperado e da posologia adequada, que respalda a indicação de uso constante na bula do produto, e os achados de contraindicações e efeitos adversos nas populações estudadas, refletindo a segurança determinada nos estudos em humanos.

Uma vez que a bula tem representado um dos principais materiais informativos fornecidos à população, a ANVISA tem como atribuição analisar e aprovar esse material produzido pela indústria farmacêutica antes da comercialização dos produtos. Essa análise baseia-se no confronto de informações que constam nos dossiês de registro de medicamentos com aquelas encontradas em evidências científicas.

É válido citar que, atualmente, a Resolução que contém as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização das bulas dos medicamentos para os pacientes e profissionais da saúde é a RDC 47/2009. Além disso, as bulas para o paciente e para o profissional de saúde que passaram pela aprovação da ANVISA com base nos critérios preconizados por essa RDC são publicadas no Bulário Eletrônico, um banco de dados de consulta às bulas de medicamentos registrados e comercializados no Brasil, disponível no portal da ANVISA. Assim, o acesso à informação é ampliado, permitindo a visualização dos dois tipos de textos de bula (paciente e profissional da saúde) com conteúdo atualizado e revisado pela Agência.

Em relação à análise em tela, percebe-se ainda a solicitação pela ANVISA de envio de dados de farmacovigilância para monitoramento do perfil de segurança dos medicamentos na prática clínica. Conhecendo as limitações dos dados de segurança dos medicamentos na fase pré-comercialização, estudos mostram que cerca de 50% dos medicamentos aprovados causam reações adversas graves não detectadas antes de seu registro (DUKES, 1990; FDA, 1990 *apud* VIEIRA; REDIGUIERI, Carolina; REDIGUIERI, Camila, 2013). A vigilância sanitária desenvolve diversas ações de natureza preventiva e regulatória, no sentido de garantir a segurança da saúde da população. Essas intervenções são norteadas pela noção de risco e requerem o envio do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco anexados ao dossiê de registro de produtos biológicos, conforme disposição da RDC nº 55/2010.

Denota-se, por fim, que dentre as Exigências classificadas na categoria EFICÁCIA/SEGURANÇA, os ensaios não clínicos tiveram menor significância, conforme pode ser observado na Figura 10.



**Figura 10.** Quantitativo (absoluto e percentual) de Exigências classificadas na categoria Eficácia/Segurança e referentes aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.

Os itens INFORMATIVOS e as solicitações de ESCLARECIMENTOS sobre questões de qualidade, eficácia e segurança bem como o envio de subsídios para a análise técnico-sanitária dos processos de registro de produtos biológicos foram classificados em uma categoria de destaque. Este discernimento demonstra a falta de padronização das Notificações de Exigência que, além dos comandos de análise concreta de dados experimentais, fornecem



orientações e reforço quanto ao conteúdo requerido pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos para adequação dos dossiês de registro às normativas correspondentes.

Segundo a legislação sanitária aplicada ao registro de um medicamento, é necessária a apresentação de provas irrefutáveis de que o produto é seguro e eficaz para a população-alvo. Isso somente pode ser comprovado com a realização de ensaios clínicos controlados, randomizados e robustos, de forma que os resultados obtidos apresentem indício de vantagem terapêutica e segurança de uso.

Para a comprovação da eficácia e segurança de um produto deve constar no seu dossiê de registro o relatório de experimentação terapêutica contendo um resumo das evidências relacionadas, os protocolos dos ensaios clínicos conduzidos com o produto e os relatórios completos dos respectivos estudos.

A princípio, a descrição dos objetivos específicos do estudo, da população alvo definida e seus critérios de inclusão e exclusão, o desenho do estudo, incluindo todos os desfechos relevantes com a identificação dos desfechos primários e secundários, e um calendário detalhado das atividades e observações que serão incluídas no estudo devem estar contidas no protocolo clínico (THEES, 2010).

Nesse documento o técnico deve atentar para os desfechos primários escolhidos, verificando se tais desfechos são clinicamente importantes e relevantes para o paciente. Outro ponto importante é a população selecionada para o estudo, pois esta deve aproximar-se o máximo possível da população alvo real que irá utilizar o medicamento, de forma que os critérios de inclusão e exclusão devem ser claros e bem definidos (THEES, 2010).

É muito importante que um estudo para fins de registro seja randomizado e a forma para alocação da população nos grupos a serem comparados deve estar devidamente descrita bem como o cegamento/mascaramento do estudo. Também no protocolo devem estar identificados os métodos estatísticos empregados, o cálculo do tamanho da amostra e o método de randomização dos sujeitos de pesquisa nos grupos tratamento, sendo aconselhável a consulta a um profissional estatístico para análise desse material (THEES, 2010).

O relatório clínico, por sua vez, deve refletir da forma mais fidedigna possível a maneira como o estudo foi conduzido e os dados obtidos das avaliações clínicas. O Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para fins de Registro e/ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos (ANVISA, 2011) resume o conteúdo mínimo e o formato adequado para a apresentação de um relatório clínico.

O relatório clínico deve então apresentar um compilado do estudo realizado em pacientes, detalhando as metodologias clínica e estatística utilizadas, os resultados obtidos e análises afins, incluindo a ilustração em tabelas e figuras, apêndices com o protocolo, notificação dos casos investigados, informações sobre o investigador, informações sobre o produto estudado, além de seus comparadores, documentação técnica-estatística, publicações relacionadas, listagem dos dados dos sujeitos de pesquisa, entre outras informações pertinentes (THEES, 2010).

Os desfechos relatados no relatório devem ser comparados com aqueles descritos no protocolo a fim de verificar se não houve seleção intencional dos relatos pelos autores motivada pela insignificância de um desfecho que acaba sendo omitido (THEES, 2010).

Outros pontos importantes são o impacto de dados faltantes e das perdas de segmento e as medidas de variabilidade e significância. Uma elevada taxa de dados faltantes pode fazer com que a amostra perca poder, aumentando o erro aleatório e levando a conclusões que não refletem a realidade. Dessa forma, é necessário avaliar se as perdas foram significativas a ponto de comprometer os resultados. Além disso, elas devem ser justificadas, uma vez que a saída de pacientes do estudo pode se dever à severidade das reações adversas ao medicamento em teste (THEES, 2010).

A verificação do uso, de fato, da randomização é considerada um aspecto de extrema importância, uma vez que evita que as diferenças entre os grupos comparados sejam resultado de erros sistemáticos ou vieses de seleção (THEES, 2010).

A lista de medicamentos administrada a cada paciente deve estar disponível para consulta e verificação de seu impacto sobre o tratamento em estudo, observando se as co-intervenções utilizadas em ambos os grupos, controle e tratamento, potencializaram ou diminuíram o efeito do tratamento a ser percebido (THEES, 2010).

Sabe-se que cada autoridade reguladora possui requerimentos específicos e legislações sanitárias próprias no que compete ao registro de medicamentos novos. Nesse sentido, a harmonização de entendimentos a respeito da documentação clínica necessária para submissão num pedido de registro tem sido uma tendência entre os países, contribuindo para a diminuição de divergências.

O ICH definiu através do Guia E3- *Structure and Content of Clinical Study Reports*, diretrizes harmonizadas para elaboração de um relatório de estudo clínico único aceitável pelas Agências das regiões integradas (EUA, Japão e Europa).

A orientação do ICH incentiva a confecção de um relatório completo, livre de ambiguidades, devidamente organizado e estruturado para a revisão regulatória. Esse documento deve fornecer uma abordagem clara sobre como foram escolhidos os pontos críticos de projeto e informações suficientes sobre o planejamento, metodologia e a condução do estudo (ICH, 1995).

O relatório completo do estudo deve, portanto, incluir a discussão sobre a eficácia observada e os efeitos adversos individuais ou alterações laboratoriais avaliadas no estudo de segurança.

A fim de apreciar a qualidade dos resultados de relatórios clínicos anexados aos dossiês de registro de produtos biológicos e o impacto desses estudos no processo de aprovação de novos medicamentos, observou-se a frequência e o conteúdo das Exigências exaradas nesse contexto, entre 2011 e maio de 2016.

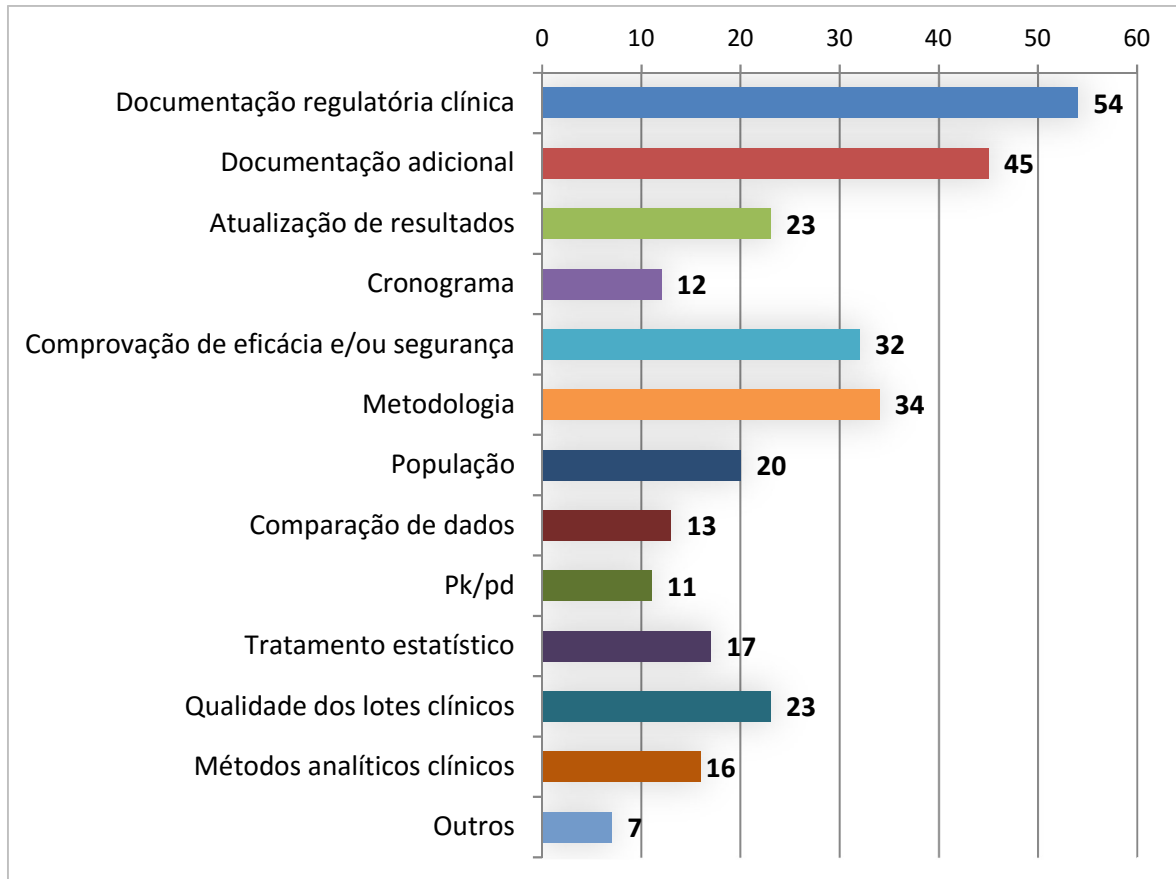
Conforme a Tabela 11, as Exigências sobre estudos clínicos correspondem a 12% do total de Exigências desse período, em detalhe na categoria EFICÁCIA/SEGURANÇA, representando 50% da amostra. Para conhecer os pontos críticos a partir da reincidência de itens de Exigência elaborados por especialistas distintos em análises também distintas, classificou-se cada pendência em subcategorias, conforme apresenta a Tabela 12.

**Tabela 12.** Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas em subcategorias e referentes aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.

<b>Categorias</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>Total</b>
Documentação regulatória clínica	4	19	5	10	14	2	54
Documentação adicional	1	7	4	8	19	6	45
Atualização de resultados	1	3	5	3	7	4	23
Cronograma		2			8	2	12
Comprovação de eficácia e/ou segurança		6	4	2	12	8	32
Metodologia		9	4	2	15	4	34
População	1	4	1	1	6	7	20
Comparação de dados		1	1	1	7	3	13
PK/PD		5			6		11
Tratamento estatístico		4	1	1	7	4	17
Qualidade dos lotes clínicos	1	8	1	5	8		23
Métodos analíticos clínicos			1	1	12	2	16
Outros			1		6		7
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>68</b>	<b>28</b>	<b>34</b>	<b>127</b>	<b>42</b>	<b>307</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

Os tópicos foram estabelecidos de acordo com a ocorrência dos pontos destacados. Assim, determinaram-se as subcategorias (Figura 11):



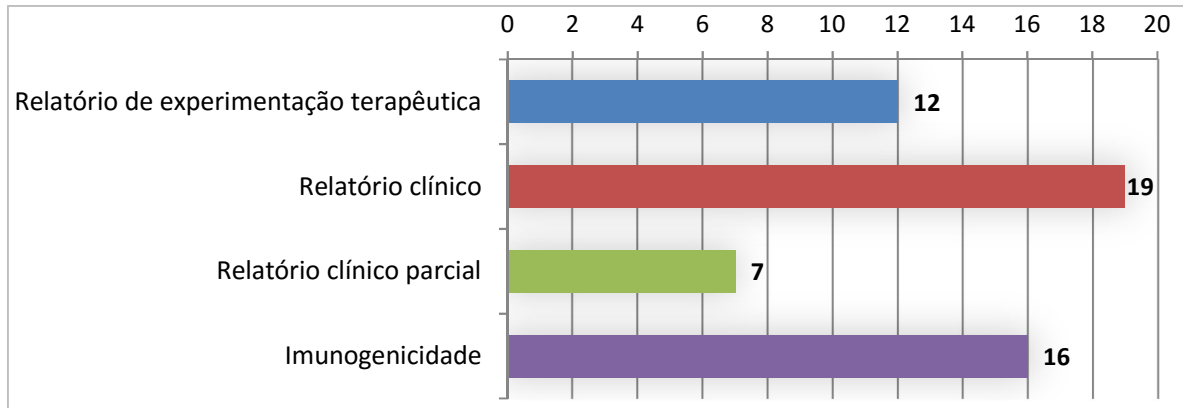
**Figura 11.** Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas por subcategorias e referentes aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.

- **documentação regulatória clínica**, para solicitações de envio da documentação requerida pela RDC de registro, quando da ausência da mesma;
- **documentação adicional**, para solicitações de estudos complementares ou esclarecimentos de particularidades identificadas durante a análise técnica;
- **atualização de resultados**, para o envio de resultados atualizados, segundo o lapso temporal entre a instrução do documento e a data de análise, podendo haver resultados adicionais ainda não conhecidos pelo avaliador;
- **cronograma**, para informações a respeito do programa e calendário de atividades estabelecidos pela empresa, de modo a identificar a previsão de novos estudos e novos resultados ou da finalização de um estudo em andamento;
- **comprovação de eficácia e/ou segurança**, para esclarecimentos sobre a eficácia esperada e/ou a segurança estabelecida através dos dados fornecidos, de forma a contabilizar nesta categoria ambas as situações (eficácia e segurança);

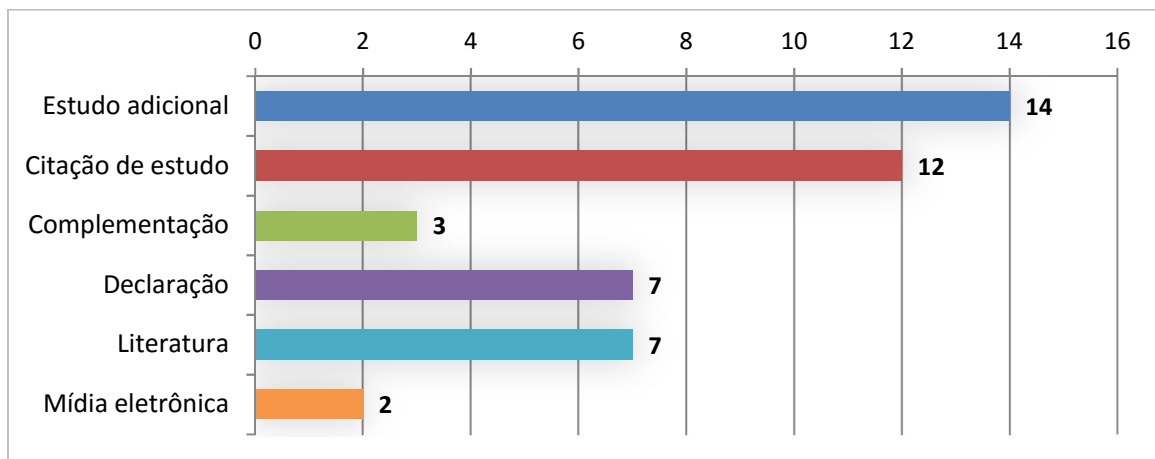
- **metodologia**, para questionamentos sobre o desenho do estudo, a amostra utilizada, a posologia estudada, vias de administração, tempos, tratamentos implementados, forma de obtenção dos dados, informações individuais dos sujeitos de pesquisa e sobre a forma como o estudo foi conduzido;
- **população**, para inferências sobre a população estudada e a população alvo, considerando ainda informações sobre populações especiais (gestantes, crianças, lactentes, pacientes de áreas endêmicas, etc.);
- **comparação de dados**, para casos em que foram comparados tratamentos, vias de administração, posologia, efeitos observados e parâmetros de qualquer natureza em relação a outro distinto;
- **PK/PD**, para informações baseadas nos estudos de farmacocinética e farmacodinâmica apresentados ou para solicitações de envio desses estudos, quando da sua ausência;
- **tratamento estatístico**, para esclarecimentos a respeito da metodologia estatística empregada para cálculo da amostra, para avaliações afins, tratamento dos resultados obtidos e inferência do poder do estudo em níveis de significância;
- **qualidade dos lotes clínicos**, para questionamentos sobre a procedência, representatividade, qualidade físico-química, biológica e microbiológica, e origem dos lotes utilizados nos estudos clínicos;
- **métodos analíticos clínicos**, para detalhamentos e validações das metodologias analíticas utilizadas, ensaios e testes laboratoriais conduzidos durante o estudo clínico; e
- **outros**, para esclarecimentos clínicos específicos sobre o produto em análise, associados ao texto de bula proposto e à questões de qualidade, como farmacotécnica.

Assim, é possível perceber a predominância, respectivamente, das categorias documentação regulatória clínica e documentação adicional. A ausência de documentos e o não cumprimento das prerrogativas legais nos processos de registro de produtos biológicos é, certamente, um empecilho para a qualidade ótima da análise realizada pelos técnicos responsáveis, contribuindo ainda para o aumento dos tempos de tramitação dos documentos.

Por apresentar taxa significativa de ocorrência, tais categorias foram detalhadas em tópicos refinados, conforme a Figura 12 e Figura 13.



**Figura 12.** Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas na subcategoria de Documentação Regulatória Clínica, referente aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.



**Figura 13.** Quantitativo de Exigências de Estudos Clínicos classificadas na subcategoria de Documentação Adicional, referente aos processos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.

Na categoria documentação regulatória clínica (Figura 12), a análise dos dados demonstrou a falta de estudos de comprovação de eficácia e segurança, desde as fases iniciais que incluem os relatórios de estudos pré-clínicos, até o não envio de resultados clínicos na forma de relatório. Nota-se a ausência de documentos e/ou a instrução de documentação clínica parcial, ou seja, que não apresenta dados completos conforme requerimento da RDC de registro e orientações do respectivo Guia.

Ressalta-se que a RDC nº 55/2010 ainda dispõe em seu Art. 29º que, independentemente da via de desenvolvimento utilizada, a empresa solicitante deverá apresentar um relatório do estudo de imunogenicidade que, acompanhado do relatório de estudos clínicos, fornecem o indicativo de eficácia e segurança do produto proposto. Assim, a ausência desses estudos nos pleitos de registro foi verificada na forma de solicitações de Exigências.

A necessidade de acréscimo de documentos não enviados inicialmente pelo solicitante é outra dificuldade encontrada quando da análise dos pleitos de registro de produtos biológicos.

À medida que as provas são demonstradas para comprovação da adequabilidade do produto no seu uso pretendido, maior conhecimento se tem acerca da solicitação e mais profundamente o analista se familiariza com o conteúdo do pleito. Nesse contexto, esclarecimentos adicionais são necessários, evidenciando a condução de novos estudos com avaliação de parâmetros antes não planejados, porém importantes para a elucidação das propriedades do produto.

Há ainda casos em que são citados estudos já conduzidos ou em andamento, cujos resultados não foram apresentados em meio à documentação. Para conhecimento desses dados, são solicitados, adicionalmente, esclarecimentos acerca dos desfechos encontrados que possam contribuir com evidências de uso do produto. Ainda é possível que estudos incompletos sejam enviados e, nessa perspectiva, solicita-se o envio de conteúdo complementar.

Além da avaliação dos dados clínicos obtidos, a comprovação de eficácia e segurança de um produto se dá pela consulta à literatura existente. Essa associação deve ser observada e poderá ser solicitada, quando necessário, como é visto nos números apresentados.

Facilidades no processo representam uma ferramenta para a otimização e agilidade na avaliação do exaustivo dossiê de registro de um novo produto. Nessa lógica, o material quando enviado em mídia eletrônica, em formato PDF editável, é útil na elaboração dos pareceres técnicos pelos analistas, uma vez que é possível realizar recortes de dados e figuras (tabelas, gráficos, imagens, esquemas) para compor o texto que resume a análise realizada. Quanto mais completo o parecer, maiores são as evidências que confirmam a conclusão obtida (aprovação ou não aprovação) sobre o pleito, denotando ainda maior transparência a esta atividade regulatória.

**Tabela 13.** Quantitativo do número de Exigências de Estudos Clínicos por classe de produtos biológicos e referente aos processos de registro publicados entre 2011 e maio de 2016.

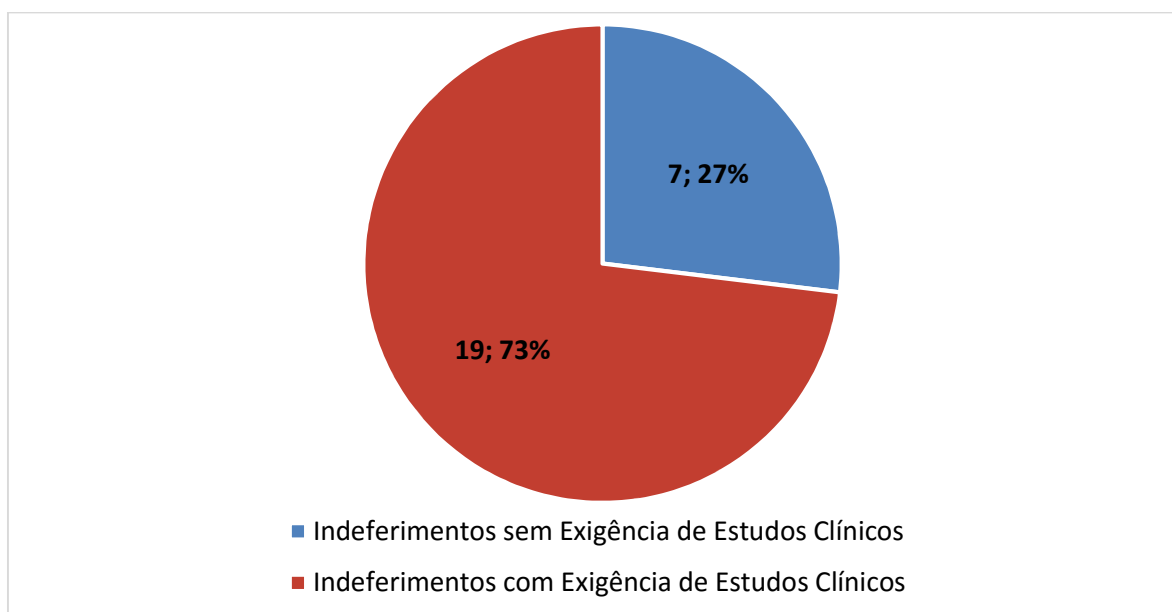
<b>Categorias</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>Total</b>
Alérgenos		3				2	5
Anticorpo monoclonal	1	20	3	3	15	21	63
Biomedicamento - biotecnológico	4	6	12	13	42	17	94
Biomedicamento - fluido biológico		28					28
Biomedicamento - tecido animal				1	14		15
Hemoderivado		9	1	5			15
Medicamento contendo MO mortos				2			2
Probiótico	1	2		2			5
Vacina	2		12	8	56	2	80
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>68</b>	<b>28</b>	<b>34</b>	<b>127</b>	<b>42</b>	<b>307</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.

A Tabela 13 mostra o número de Exigências com aspectos de eficácia e segurança enviado para cada classe de produtos biológicos. Nota-se, pois, a expressiva necessidade de esclarecimentos quando da análise de pleitos de registro de produtos de origem biotecnológica, fato que pode ser explicado por sua complexidade, além do maior número absoluto de solicitações de registro dessa classe de produtos em relação às outras. Aparecem ainda os anticorpos monoclonais que, igualmente complexos, demandam uma análise bem fundamentada, uma vez que se tratam de inovações científicas com emprego de tecnologias diferenciadas.

A classe de vacinas foi a segunda mais relevante entre as demais, visto a movimentação da pesquisa vacinal para conceitos cada vez mais evoluídos com o advento da biotecnologia moderna, especialmente técnicas de manipulação genética. Além disso, ressalta-se a consistência do processo de desenvolvimento de uma vacina que, necessariamente, deve apresentar-se como um produto seguro, imunogênico e efetivo.

A partir dos dados ora apresentados, observa-se que a emissão de Notificações de Exigência foi indispensável e absolutamente necessária para a instrução qualificada da análise técnica. No tocante à documentação clínica que contribui para a comprovação de atributos de eficácia e segurança do produto, vislumbra-se a sua importância no registro de produtos biológicos, cabendo uma análise adicional: os processos que necessitaram de Exigências para clareamento de questões relacionadas aos estudos clínicos apresentaram alguma tendência que conseqüentemente levou ao indeferimento desses pleitos?

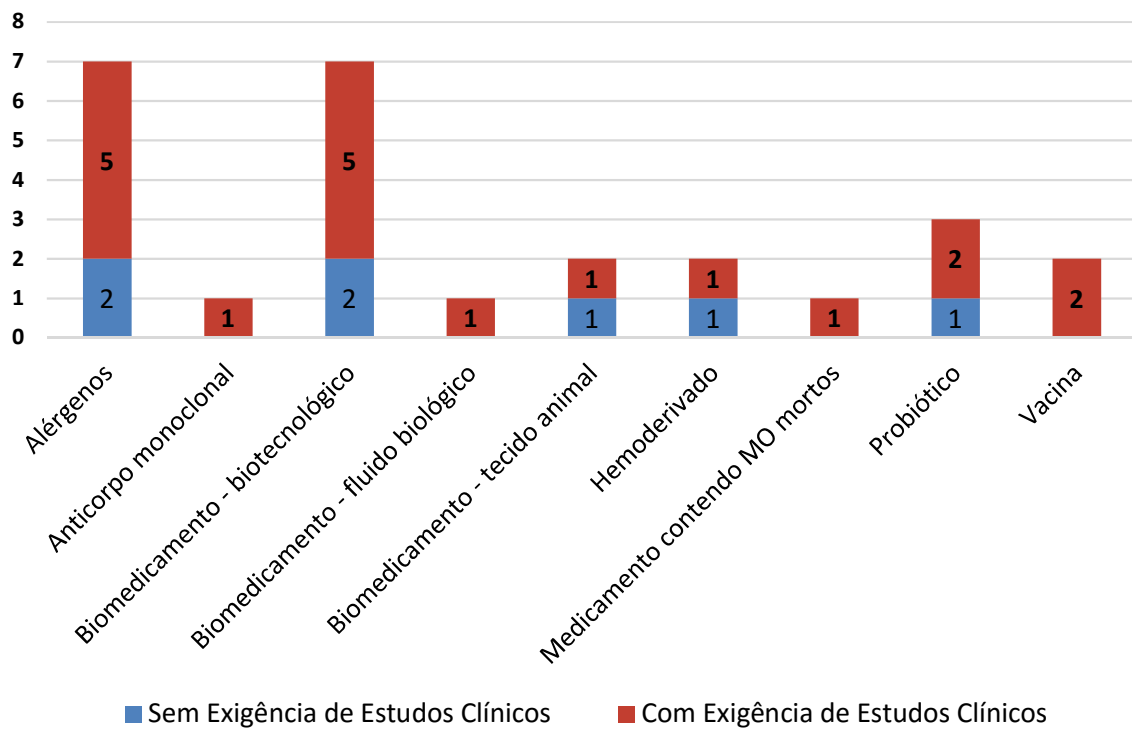


**Figura 14.** Quantitativo de processos de registro de produtos biológicos indeferidos relacionados à emissão de Exigência de Estudos Clínicos entre 2011 e maio de 2016.



Do total de 52 (cinquenta e dois) indeferimentos publicados entre 2011 e maio de 2016, 26 (vinte e seis) passaram por manifestações prévias à decisão final, mesmo que os esclarecimentos adicionais não tenham sido suficientes para aprovar os pleitos de registro. Desse quantitativo, 73% das solicitações tiveram Exigências relacionadas a inadequações na comprovação de eficácia e segurança através da condução de estudos clínicos, como demonstrado na Figura 14 .

A Figura 15 mostra esse número detalhado por classe de produtos biológicos, destacando os produtos alérgenos e biotecnológicos como as classes com maior índice de indeferimentos associados ao envio de Exigências de ensaios clínicos. Afirma-se que pelo menos um produto de cada classe apresentou essa condição (indeferimento com exigência de estudos clínicos), a partir de onde se pode estabelecer uma tendência semelhante para todos os produtos.



**Figura 15.** Quantitativo de processos de registro de produtos biológicos indeferidos, discriminados por classe, e relacionados à emissão de Exigência de Estudos Clínicos entre 2011 e maio de 2016.

Na tentativa de ponderar o impacto de estudos clínicos no registro de produtos biológicos, segundo os objetivos deste trabalho, analisa-se a relação entre o número de indeferimentos associado ao envio de Exigências de estudos clínicos. Essa relação pode ser estabelecida, à medida que a qualidade documental, incluindo a avaliação de estudos clínicos,

deve ser considerada para a tomada da decisão final quanto ao registro ou não de dado medicamento, não sendo este processo um ato meramente cartorial.

Uma vez que 50% dos pleitos indeferidos tiveram Exigências prévias, considera-se essa amostra significativa para avaliação. Daqueles com Exigências, 73% relacionavam-se com aspectos dos estudos clínicos conduzidos e culminaram, porém, na decisão de não aprovação por deficiência dessa documentação.

Conforme consulta ao banco de dados da ANVISA, através do sistema Datavisa, buscou-se o histórico de análise de cada um desses produtos, incluindo os motivos que levaram ao seu indeferimento, descritos em arquivos de posse da Agência e, portanto, confidenciais, nos pareceres técnicos elaborados.

Justifica-se que todos os produtos indeferidos tiveram falhas no cumprimento das Exigências exaradas, de forma que não foram atendidas integralmente as solicitações da agência reguladora para a avaliação robusta de qualidade, eficácia e segurança dos processos de registro de produtos biológicos. A ausência de comprovação consistente e adequada ensejou a não aprovação dos pleitos cumprindo a disposição do Art. 17º da Lei 6.360/1976:

O registro dos produtos de que trata este Título será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em lei, regulamento ou instrução do órgão competente.

Algumas empresas utilizaram-se da prerrogativa, válida à época, mas atualmente revisada na norma vigente, de arquivamento temporário, usufruindo de maior tempo para adequação das pendências levantadas durante a avaliação dos respectivos dossiês de registro. O prazo para o desarquivamento então previsto em norma (Arts. 4º e 5º da RDC nº 206/2005), no entanto, não foi cumprido, levando ao indeferimento desses pleitos. Caso a empresa não apresentasse falhas na documentação instruída ao processo e tivesse dados substanciais para comprovação da adequabilidade de seu produto, conforme solicitações da ANVISA, possivelmente a conclusão da análise seria outra, ou seja, as inadequações relacionadas aos estudos clínicos conduzidos que implicaram a emissão de Exigências levaram ao indeferimento do pleito, visto que o solicitante não foi capaz de cumpri-las.

Ressalta-se que os processos indeferidos sumariamente tiveram seus motivos também consultados através da mesma base de dados da ANVISA e foi constatado que, em geral, os dossiês apresentados não comportavam todos os documentos necessários à avaliação técnico-sanitária. Assim, a não apresentação, no momento do peticionamento, dos documentos

previstos na RDC nº 55/2010, ensejou o indeferimento dos pedidos de registro, sem a utilização do instituto da Exigência, conforme previsto no Art. 2º da RDC nº 204/2005.

Para os casos de indeferimento sumário, correspondente a 50% da amostra, foi verificada a ausência de documentos que inviabilizaram a continuidade da análise, incluindo a não apresentação dos relatórios de estudos de eficácia e segurança nas indicações terapêuticas propostas. O não atendimento da normativa vigente quanto ao envio de relatórios de estudos clínicos (Art. 18º da RDC nº 55/2010) respondeu, entre outros motivos, por cerca de 80% (resultados não demonstrados, derivados de consulta a dados confidenciais de posse da ANVISA) das conclusões de indeferimento das solicitações de registro em tela.

Considerando ainda a prerrogativa legal estabelecida pela Lei nº 9.782/1999, produtos imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas são dispensados de registro e, portanto, independem da análise técnico-sanitária positiva (BRASIL, 1999). Assim, as solicitações de registro desses produtos não podem ser consideradas nesta estatística, uma vez que jamais poderiam ser julgadas como indeferimento sumário e, mesmo quando da insuficiência da documentação técnica exigida no momento do peticionamento, o tratamento do pleito deve se dar de forma diferenciada.

Nesse contexto, aparecem as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs), uma iniciativa do Ministério da Saúde que visa à geração de economia para o setor e a diminuição da dependência do país sobre a importação de produtos farmacêuticos, à medida que a indústria farmoquímica e de medicamentos é fortalecida por meio da transferência de tecnologia de laboratórios privados.

Assim, conforme a Portaria nº 837/2012, firmam-se acordos com laboratórios privados para que os mesmos se comprometam a transferir, aos laboratórios públicos brasileiros, a tecnologia para a produção de determinado medicamento no prazo de cinco anos. Nesse tempo, fica garantido que os laboratórios privados têm exclusividade na compra desses produtos. Após o prazo para a transferência de tecnologia, o laboratório nacional deve iniciar de forma autônoma a produção completa do medicamento, visando atender à demanda nacional (MS, 2012).

Os registros concedidos aos entes públicos ou privados decorrentes de processos de Parceria para Desenvolvimento Produtivo ou de transferências de tecnologia visando a

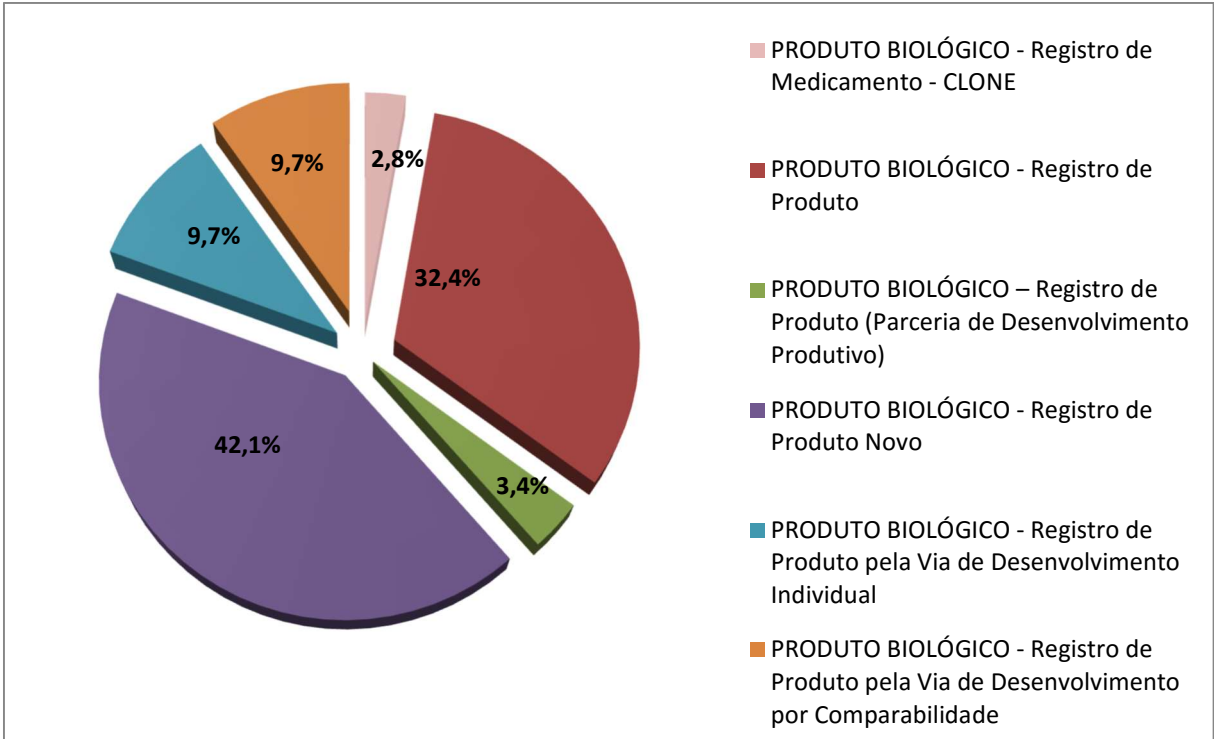
internalização da produção de medicamentos considerados estratégicos pelo Ministério da Saúde devem obedecer às condições, aos critérios e às limitações definidas nos termos da RDC nº 31/2014, que dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro (ANVISA, 2014a).

Todavia, conforme estabelece a RDC nº 43/2014, o registro de medicamentos pelo procedimento simplificado – clone concedido ao ente público ou ao ente privado participante do processo de Parceria para Desenvolvimento Produtivo ou de transferência de tecnologia, poderá ser desvinculado do registro do processo matriz em condições específicas (ANVISA, 2014b).

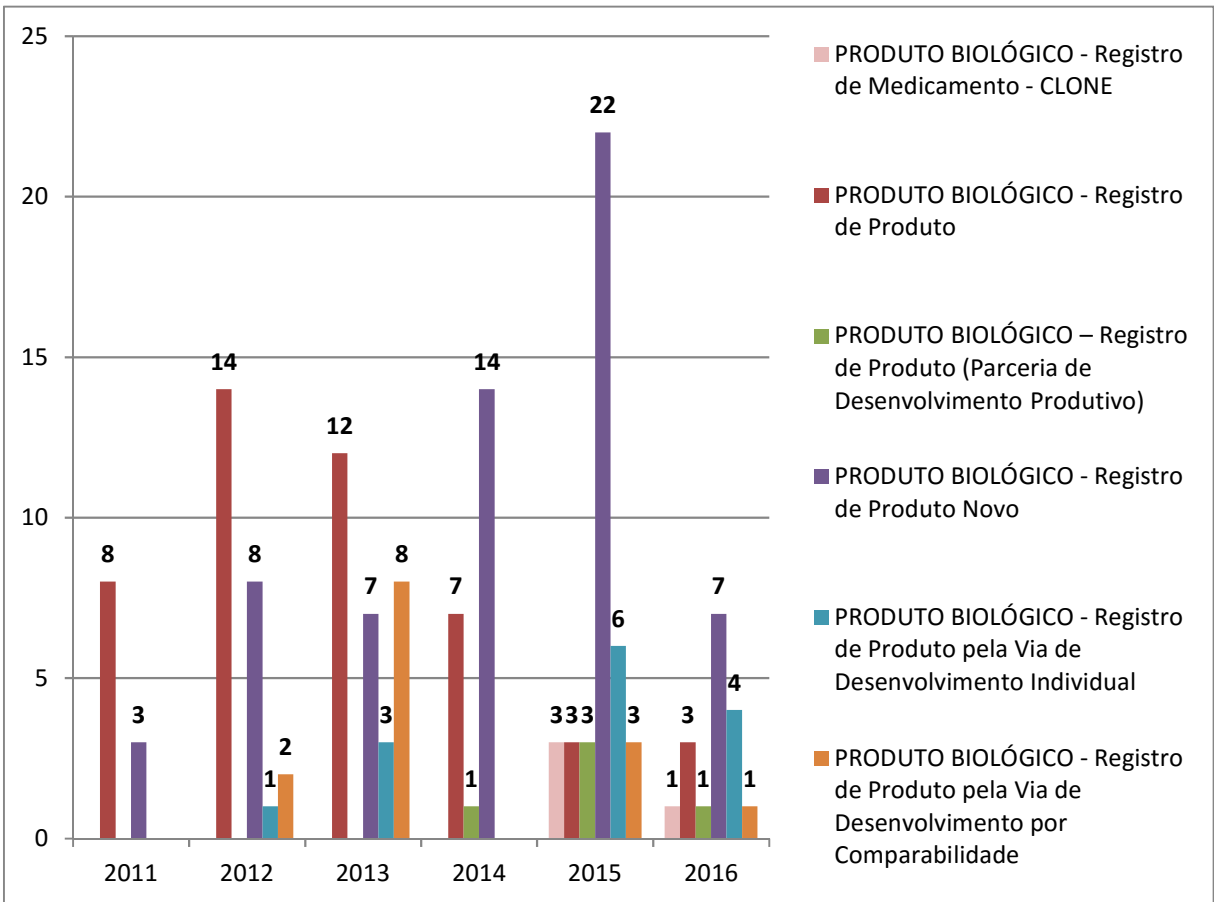
Na amostra estudada com as solicitações de registro analisadas pela GPBIO entre o período de janeiro de 2011 e maio de 2016, tem-se que um percentual pouco significativo apresentou particularidades de PDP, conforme apresentado nas Figura 16 e Figura 17, tendo todos esses a conclusão de deferimento, e apenas um dos pleitos exigiu esclarecimentos sobre estudos clínicos. Para os medicamentos clone, cujo registro também apresenta procedimento simplificado, todos foram igualmente deferidos sem Exigências sobre estudos clínicos.

Os medicamentos clones diferem, por sua vez, do medicamento matriz apenas no nome, rotulagem e dizeres legais da bula. Assim, eles possuem a mesma linha de produção, mesmo fabricante, mesmos relatórios técnico e clínico e mesma composição de outro medicamento já registrado pelo rito ordinário na ANVISA, denominado matriz, podendo ter detentores de registro distintos. O procedimento simplificado- clone visa reduzir significativamente o tempo para concessão de registro, considerando as recorrentes solicitações de registro de um mesmo medicamento por diferentes empresas. No processo matriz constam todas as informações necessárias à solicitação de registro de um medicamento (relatórios técnico e clínico) e que será vinculado a um ou mais processos clones. Para que o processo seja eleito como matriz de um processo clone, ele deve estar adequado, segundo os critérios estabelecidos na RDC nº 31/2014.

Para o deferimento de registro do processo clone é observada apenas a condição de satisfatoriedade da empresa peticionante (clone) junto à Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), para assegurar que a empresa possui um sistema de garantia da qualidade eficiente. Assim como todas as outras etapas do processo de fabricação, o controle de qualidade do medicamento registrado pelo procedimento simplificado- clone tem que ser feito assim como é feito para o medicamento do processo matriz. A empresa clone é responsável pela avaliação e liberação dos lotes do medicamento registrado por ela.



**Figura 16.** Percentual de assuntos de registro de produtos biológicos publicados entre 2011 e maio de 2016.



**Figura 17.** Quantitativo de assuntos de registro de produtos biológicos publicados, por ano, entre 2011 e maio de 2016.

Observou-se a inclinação de investimento da indústria de medicamentos em produtos inovadores no país, visto o número importante de solicitações de registro de produtos biológicos novos. Ao longo dos anos, houve um aumento no peticionamento do assunto correspondente, evidenciando a entrada de novos produtos no país com alternativas terapêuticas antes não utilizadas.

O registro de produtos pela via da comparabilidade permite o registro de um produto biológico candidato a partir do exercício da comparabilidade, em que é feita uma comparação direta com um produto biológico inovador já aprovado, a fim de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficácia. Os produtos podem ser comparados no mesmo estudo e usando os mesmos procedimentos, transferindo ao novo produto parte da experiência e do conhecimento adquirido com o produto de referência e permitindo algum grau de redução dos requerimentos para a aprovação (INTERFARMA, 2012).

As autoridades reguladoras de vários países desenvolveram normas específicas para aprovação dos produtos obtidos por comparabilidade, os chamados biossimilares. A mais detalhada e completa regulamentação que versa sobre esse assunto é a normatização europeia. Dada a importância do tema e seu possível impacto na segurança dos pacientes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou, em 2009, suas diretrizes e recomendações para a análise e aprovação do que a organização convencionou chamar de bioterapêuticos similares.

Os seguintes pontos são comuns a todas estas normas e podem ser considerados como princípios regulatórios básicos para aprovação de biossimilares (INTERFARMA, 2012):

1. As normas regulatórias vigentes para os genéricos não se aplicam aos biossimilares;
2. A análise dos biossimilares deve basear-se em extensa documentação sobre manufatura, qualidade, eficácia e segurança clínica;
3. Estudos comparativos em relação ao produto de referência são sempre necessários, incluindo estudos não-clínicos (ou pré-clínicos) e clínicos;
4. Os estudos comparativos devem ser planejados com capacidade de detectar diferenças e seguir as metodologias de não-inferioridade ou equivalência em relação ao produto de referência;
5. A imunogenicidade deve ser sempre investigada;
6. Programas de Farmacovigilância e gerenciamento de risco devem ser submetidos com o pedido de registro e implementados após aprovação.

No Brasil, o termo biossimilar não é reconhecido, uma vez que estes produtos não devem ser confundidos com aqueles de origem sintética denominados similares. Ao contrário desses, os produtos biológicos não podem ser replicados de forma idêntica e, portanto, não são intercambiáveis. Assim, os produtos biológicos registrados pela via da comparabilidade são chamados de produtos biológicos não novos e podem ter seus dados de segurança e eficácia extrapolados para indicações terapêuticas de acordo com guias específicos.

Vislumbrando a complexidade do tema, os dados colhidos para este trabalho demonstram a dificuldade de registro por esta via, observando que a maioria das solicitações teve conclusão de indeferimento. Apesar disso, os produtos biológicos não novos tendem a seguir no caminho da comparabilidade, principalmente aqueles biotecnológicos que permitem o uso desse exercício para garantir a sua adequabilidade.

As demais classes de produtos na categoria não novos possuem particularidades intrínsecas que inviabilizam a simplificação no processo de comparabilidade. Esses são, essencialmente, registrados pela via individual. Apesar de o Brasil ser um dos poucos países a reconhecer esta via, ela tem funcionado bem para aqueles produtos que requerem dossiê completo de registro.

Assim, se faz necessário a apresentação de dados totais acerca do desenvolvimento, produção, controle de qualidade, dados clínicos e não-clínicos que comprovem a qualidade, segurança e eficácia do produto biológico não novo, desenvolvido pela via individual. Guias específicos para cada classe de produtos, porém, ditam as peculiaridades observáveis na produção desses medicamentos e, muitas vezes, estudos reduzidos podem ser apresentados mediante justificativa plausível.

A RDC nº 55/2010 prevê a redução dos estudos não-clínicos, conforme a complexidade da molécula, o nível de caracterização estrutural, o grau de impureza do produto, o mecanismo de ação, a toxicidade e o índice terapêutico. Estudos clínicos de fases I e II, quando necessários, nem sempre serão comparativos, enquanto os estudos de fase II são imprescindíveis e sempre serão comparativos em relação aos produtos biológicos novos correspondentes (ANVISA, 2010).

Ressalta-se que os estudos clínicos de fase III podem ser de não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade em relação a seu comparador. Excetuam-se os hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica que não são passíveis de comparação, devido à sua singularidade.

A Tabela 14 demonstra que a mesma quantidade de produtos foi avaliada pela via da comparabilidade e pela via individual, totalizando 14 pleitos de registro de cada assunto correspondente. O número de indeferimentos foi maior para ambas as vias de desenvolvimento em relação aos produtos deferidos e, nesses casos, observou-se a predominância de indeferimentos sumários, ou seja, sem envio prévio de Exigências. A partir desse fato, concluiu-se que não há relação percebida entre o processo de desenvolvimento de um produto biológico não novo com a qualidade da documentação clínica.

**Tabela 14.** Quantitativo de assuntos de registro de produtos biológicos deferidos e indeferidos por ano, entre 2011 e maio de 2016.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
<b>Publicado deferimento</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>93</b>
Registro de Medicamento - CLONE					3	1	4
Registro de Produto	4	7	4	5	1	1	22
Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)				1	3	1	5
Registro de Produto Novo	2	6	5	14	19	7	53
Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual					1	3	4
Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade			3		2		5
<b>Publicado indeferimento</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>52</b>
Registro de Produto	4	7	8	2	2	2	25
Registro de Produto Novo	1	2	2		3		8
Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual		1	3		5	1	10
Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade		2	5		1	1	9
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>40</b>	<b>17</b>	<b>145</b>

Fonte: Base de dados ANVISA, 2016.



## 5. CONCLUSÕES

Destaca-se que o registro sanitário representa o momento em que a autoridade reguladora avalia a relevância terapêutica do produto, analisa sua segurança e verifica o cumprimento dos requisitos e exigências para a sua produção em escala industrial, sem adicionar qualidade ao medicamento. Assim, apenas medicamentos necessários, eficazes e seguros são aprovados para comercialização e devem, portanto, ser produzidos sob condições que garantam a sua qualidade.

Em relação aos produtos biológicos, considerando a sua natureza e a necessidade de uma regulação sanitária diferenciada em resposta ao risco associado ao seu uso, pode-se afirmar que, no Brasil, estes produtos são alvo de extensa regulamentação. A normativa para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos atualmente em vigor condiz com a realidade mundial, corroborando com a harmonização das prerrogativas regulatórias adotadas pelas principais autoridades sanitárias.

A comprovação de qualidade, segurança e eficácia requerida para a aprovação de um medicamento é estabelecida pela condução de estudos desde a pesquisa e desenvolvimento até a realização de ensaios em seres humanos, os estudos clínicos.

Os ensaios clínicos, quando bem planejados, conduzidos e analisados são, portanto, uma ferramenta eficaz que pode fornecer dados sólidos sobre determinada intervenção, justificando sua implementação na prática clínica, uma vez considerada a expectativa de melhoria da terapêutica aplicada.

Os princípios fundamentais para a condução de um ensaio clínico contemplam um rigor metodológico que, atualmente, está consolidado em normativas de caráter regulatório, objetivando o direcionamento dos esforços científicos e recursos empregados à obtenção de medicamentos mais seguros e com significativo “sucesso terapêutico”. As normas reguladoras em vigor, na maioria dos países, têm por base as diretrizes estabelecidas pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para as Boas Práticas Clínicas, fundamentada no Código de Nuremberg de 1948, priorizando o bem estar do sujeito de pesquisa. Dessa forma, são considerados todos os aspectos relacionados à adequabilidade desses estudos, uma vez que além de contribuir para a evolução do conhecimento geral da ciência, evitando desastres como o memorável caso da Talidomida, tratam-se de questões éticas que envolvem a relação com o respeito à vida humana dos participantes.

Sob o ponto de vista conceitual, os estudos clínicos devem conter características do método científico como: quantificação e reprodutibilidade, registro escrito, com referências e explicitação da hipótese ou teoria a ser testada, desenho do estudo que implique em controle de fatores externos (controle de vieses), submissão dos resultados ao reconhecimento externo. Assim, garante-se uma experiência verdadeira capaz de responder questões de grande repercussão para a saúde humana.

Observa-se a alta qualidade apresentada por estudos clínicos ora conduzidos, todavia, este fato se contrapõe com os resultados encontrados durante este trabalho e nas literaturas consultadas. Apesar do conhecimento ter sido melhor consolidado ao longo dos últimos anos, um número significativo de deficiências na condução de um estudo clínico ainda reflete a necessidade de solidificação dos conceitos fundamentais aplicados ao tema. Melhorias na metodologia e desenho do estudo, na condução, na análise, na apresentação e/ou interpretação dos resultados obtidos precisam ser alcançadas a fim de gerar ferramentas mais robustas e adequadas à aprovação de um medicamento novo.

Os resultados confirmaram a assertiva de que a documentação comprobatória de eficácia e segurança, sendo esta um dos requisitos regulatórios dispostos pela RDC vigente para registro de produtos biológicos, é, de fato, essencial para a tomada de decisão quanto à conformidade sanitária de um novo medicamento que chegará ao mercado. Considerando a ocorrência de número expressivo de Exigências com conteúdo relacionado aos estudos clínicos e a associação entre os pleitos indeferidos que apresentaram inconsistências na documentação clínica, observa-se o impacto dos estudos com o medicamento candidato em seres humanos, a fim de respaldar o seu uso pretendido.

Entre os 93 (noventa e três) produtos que culminaram em publicação de deferimento, destacaram-se as classes de biomedicamentos obtidos por biotecnologia e de anticorpos monoclonais, refletindo o panorama atual da indústria farmacêutica e seu investimento acentuado em inovações tecnológicas. Ainda nesse grupo de processos deferidos, aproximadamente 80% dos pleitos careceram da utilização do instituto da Exigência como diligência ao processo. Por outro lado, nenhuma tendência foi notada para os casos de indeferimento, uma vez que 50% das solicitações de registro foram indeferidas sumariamente.

Nesse contexto, foi considerada a relação real entre o número de manifestações de Exigência e o tempo médio de tramitação dos processos de registro, respondendo à crítica atual em relação aos prazos de análise utilizados pela ANVISA desde o peticionamento do dossiê pelo interessado até a conclusão do parecer final e consequente publicação em DOU. Assim, o

tempo efetivo de tramitação dos pleitos é geralmente maior quando do envio de Exigências, uma vez que além do tempo ANVISA, é necessário contabilizar o tempo empresa para cumprimento das pendências relacionadas.

A partir da categorização dos dados coletados para este trabalho, nota-se a predominância de inconsistências na documentação referente aos atributos de qualidade do produto, que considera a manufatura e a caracterização do mesmo. A segunda categoria mais representativa foi aquela relacionada à comprovação de eficácia e segurança do medicamento candidato, correspondendo a 23% do total. As categorias de documentação e outros apresentaram relevância, à medida que se verificou a frequência de solicitações de envio de documentos de caráter regulatório importantes para a análise do registro de produtos biológicos, conforme as preconizações da RDC nº 55/2010. Assim, denota-se que a ausência de qualidade na documentação submetida à ANVISA é, de fato, um grande obstáculo à avaliação otimizada dos processos de registro.

Na categoria denominada EFICÁCIA / SEGURANÇA, o destaque principal, conforme mencionado, é para a subcategoria de Ensaios clínicos, a qual foi detalhada em novas subcategorias devido à sua significância para este trabalho. Destarte, foram observados os pontos críticos durante a avaliação da documentação clínica de processos de registro que tornaram indispensável a emissão de Exigências técnicas.

A relação entre os processos indeferidos e aqueles com exigências específicas para os estudos clínicos correspondentes é quantificada em 73% dos pleitos. Atenta-se para o fato da maioria dos argumentos que embasaram a decisão de não aprovação do registro desses produtos relacionar-se à qualidade dos estudos clínicos, não sendo esta aceitável para a liberação do produto. Assume-se então que a hipótese inicial é verdadeira, visto a tendência observada nos dados analisados, de forma que o não cumprimento de Exigências exaradas bem como o não atendimento da normatização pertinente culminou no indeferimento de pleitos de registro.

Ressalta-se que cada processo deve ser considerado de forma individual e única, devido às particularidades das classes de produtos com origem biológica. Não é possível identificar um padrão entre as Exigências mais antigas e as mais recentes dentro do escopo deste trabalho, vislumbrando a prerrogativa de que a análise técnica é baseada nas propriedades intrínsecas a cada produto específico e, além disso, depende de certo grau de subjetividade do analista responsável.

As consequências da não conformidade de um estudo clínico podem ser graves no contexto da saúde pública e onerosas para o produtor e para o Estado, à medida que impacta a busca por novas alternativas de tratamento diante do fracasso de uma molécula candidata. Assim, reflexões sistematizadas devem ser conduzidas para que se garanta a validade científica de uma pesquisa.

Os limites deste trabalho emprestaram um caráter exploratório sobre a construção inicial de um conhecimento necessário acerca da importância da documentação clínica para o registro de produtos biológicos. A tentativa de identificar as fragilidades do processo de concessão de registro de medicamentos deve ser estimulada no contexto da vigilância sanitária, promovendo a evolução das garantias mínimas para o registro e gerando ferramentas de melhoria futura.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> Acesso em: 16/06/2016.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para realização de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/guias#/>. Acesso em: 09/06/2016.

ANVISA. Fila de análise de registro de produtos biológicos. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/listadepeticoes/fila\\_tipo\\_produto.asp?nomeCombo=MEDICAMENTOS](http://www.anvisa.gov.br/listadepeticoes/fila_tipo_produto.asp?nomeCombo=MEDICAMENTOS). Acesso em: 09/06/2016.

BRASIL, 1976. Lei nº 6.360, de 23/09/1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. D.O.U. 24/09/1976; Seção 1:12647.

BRASIL, 1990. Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. D.O.U. de 20/09/1990; Seção 1:18055-9.

BRASIL, 1999. Lei nº 9.782 de 26/01/1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. D.O.U. de 27.01.1999, Seção 1:1-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002. Resolução-RDC nº 80, de 18/03/2002. Aprova o regulamento técnico dos procedimentos de registro, de alteração e inclusão pós-registro e revalidação, dos produtos biológicos. D.O.U. 19/03/2002, Seção 1:43-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003. Resolução- RE nº 899, de 29/05/2003. Determina a publicação do guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. D.O.U. 2/06/2003; Seção 1:56-59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005. Resolução-RDC nº 204 de 06/07/2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA. D.O.U. 07/07/2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005. Resolução-RDC nº 315, de 26/10/2005. Dispõe sobre o regulamento técnico de registro, alterações pós-registro e revalidação de registro dos produtos biológicos terminados. D.O.U. 31/10/2005; Seção 1 (Supl): 58-62.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Resolução-RDC nº 04, de 10/02/2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. D.O.U. 11/02/2009; Seção 1:42-3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Resolução, RDC nº 47 de 08/09/2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde. D.O.U. 09/09/2009; Seção 1:31-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Resolução, RDC nº 71 de 22/12/2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. D.O.U. 23/12/2009; Seção 1:75-80.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. D.O.U. 19/04/2010; Seção 1: 94-110.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Resolução – RDC nº 55 de 16/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. D.O.U. 17/12/2010; Seção 1: 110-3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011. Resolução-RDC nº 50, de 20/09/2011. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. D.O.U. 22/09/2011; Seção 1:694-7.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014. Resolução-RDC nº 31 de 29/05/2014. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. D.O.U. 30/05/2014; Seção 1:102-131.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014. Resolução-RDC nº 43 de 19/09/2014. Dispõe sobre a desvinculação dos registros concedidos por meio do procedimento simplificado estabelecido pela RDC 31/2014, para medicamentos decorrentes de processos de Parceria para Desenvolvimento Produtivo ou de transferências de tecnologia visando a internalização da produção de medicamentos considerados estratégicos pelo Ministério da Saúde e dá outras providências. D.O.U. 20/09/2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015. Resolução RDC nº 09 de 20/02/2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. D.O.U. 03/03/2015; Seção 1 : 69.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015. Resolução-RDC nº 23 de 05/06/2015. Altera a Resolução RDC nº 204 de 06 de julho de 2005, que dispõe sobre o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005, que dispõe sobre normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária e dá outras providências. D.O.U. 08/06/2015; Seção 1:106-37.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2016. Resolução-RDC nº 61 de 03/02/2016. Aprova e promulga o regimento interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA e dá outras providências. D.O.U. 05/02/2016; Seção 1: 64.

BRASIL. Ministério da Saúde, 1994. Portaria nº 1.565, de 26/08/1994. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e sua abrangência, esclarece a distribuição da competência material e legislativa da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios e estabelece procedimentos para articulação política e administrativa das três esferas de governo do Sistema Único de Saúde. D.O.U. 29/08/1994.

BRASIL. Ministério da Saúde, 1998. Portaria nº 3.916 de 30/10/1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. D.O.U.10/11/1998. Seção 1:18.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2012. Portaria nº 837, de 18/04/2012. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). D.O.U. 19/04/2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12/12/2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. D.O.U. 13/06/2013 Seção 1 :59.

BREN, Linda. **The road to the biotech revolution: Highlights of 100 years of biologics regulation.** FDA Consum, v. 40, n. 1, p. 50-57, 2006.

BROWN, Stephen. **Achieving compliance for biologics.** Trends in Biotechnology, v.19, n. 8, p.281-282, ago. 2001.

COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária: Proteção e Defesa da Saúde.** São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1999.

DEL DEBBIO, C.B.; TONON, L.M; SECOLI, S.R. **Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura.** Re. Gaúcha de Enfermagem, 2007; 28 (1): 133-42.

DUKES, M.N. **The importance of adverse reactions in drug regulation.** Drug Saf. 1990; 5(1):3-6.

EMA- European Medicines Agency. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/> Acesso em: 16/06/2016.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: <http://www.fda.gov/> Acesso em: 16/06/2016.

FRIEDMAN,L.M.; FURBERG, C.D.; DEMETS,D.L. **Fundamentals of clinical trials.** 4ª Ed. New York: Springer, 2010.

GANDOLFI. **Estudos epidemiológicos dos eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo.** Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Campinas: Unicamp, 2002.

GAVA, C.M. **Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro.** Dissertação de mestrado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2005.



GOMES, R.P. et al. **Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios**. Complexo Industrial da Saúde: BNDES Setorial 36, p.45-84, 2012.

INTERFARMA- Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Entendendo os medicamentos biológicos. 2012. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>. Acesso em: 16/06/2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Disponível em: <http://www.ich.org/home.html>: Acesso em: 16/06/2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **General Considerations for Clinical Trials**. Guia E8, de 17 de julho de 1997. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Acesso em: 16/06/2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Guideline for Good Clinical Practice**. Guia E6 (R1), de 10 de junho de 1996. Disponível em: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf). Acesso em: 16/06/2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Structure and Content of Clinical Study Reports**. Guia E3, de 30 de novembro de 1995. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Acesso em: 16/06/2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Statistical Principles for Clinical Trials**. Guia E9, de 05 de fevereiro de 1998. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Acesso em: 16/06/2016.

OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. República Dominicana 2-4 de março de 2005. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_americas.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf). Acesso em: 16/06/2016.

LUCCHESI, G. A **Globalização, o Mercosul e os medicamentos** In: Cadernos Aslegis. Aslegis/Câmara dos Deputados (Org.) Brasília: Aslegis, 1997.

LIMA, J.S.et al **Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas**. Revi. da SOCERJ- Out/Nov/Dez, vol. 16 nº 4: 225, 2003.

MASSUD FILHO, J.; **Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MSH (Management Sciences for Health), 1997. **Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals**. Second edition, revised and expanded. Published by Kumarian Press, Inc. USA.

NIHCM Foundation (National Institute for Health Care Management), 2002. **Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation**. Disponível em: <http://www.nihcm.org/innovations.pdf>. Acesso em: 12/12/03.

NOGUSHI, P. Keynote Address. **Karger Basel**, Bethesda, v. 116, p. 21-25, 2004.

OLIVEIRA, A.R.M.M.; Análise de dossiês de pesquisa clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: OLIVEIRA, G.G. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Sobravime; 2006. cap.13.

PERFEITO, J.P.S. **O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre. Brasília: UnB, 2012.

QUENTAL, C.; SALLES FILHO, S. **Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas**. Rev. Brasileira de Epidemiologia, 2006; 9(4): 408-24.

ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. (Org.) **Epidemiologia & Saúde**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora MEDSI - Médica e Científica Ltda, 2003.

SACCO, R.C.C.S.; OLIVEIRA, H.R. **Regulamentação de produtos biológicos no Brasil**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária da Pontifícia Universidade Católica de Goiás para obtenção do título de Mestre. Goiás: PUC, 2012.

SAID, D.M.P. **Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão.** Dissertação de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária apresentada ao Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz para obtenção de grau de Mestre. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2004.

SCHEINBERG, M. **Em debate, a aprovação da pesquisa de novos fármacos no Brasil. A oportunidade na pesquisa clínica.** Boletim da Sociedade Brasileira de Reumatologia nº2. abr/mai/jun, 2011.

SCUCUGLIA, R. **A Polêmica Definição De "Qualidade".** 2001. Disponível em: <http://www.gaussconsulting.com.br/si/site/050207>. Acesso em: 25/06/2010.

SILVA, R.E. **Aspectos éticos, legais e tendências no desenvolvimento de ensaios clínicos no Brasil.** Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre. Brasília: UnB, 2014.

SILVEIRA, S.C. **A importância da harmonização das bases legais para a elaboração da resolução sobre estudos de estabilidade de produtos biológicos.** Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Internacional para obtenção do título de Especialista em Saúde Internacional. Brasília: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2007.

SILVERMAN, M.; LEE, P. R. **Pildoras, ganancias y política.** 1ª Edição, México: Siglo Veintiuno, 1983.

SPEERS, M.A., KARLBERG, J.P.E. **Revisão de Estudos Clínicos: um guia para o Comitê de Ética.** Centro de Estudos Clínicos, Universidade de Hong Kong ERA de Hong Kong, RP da China. Associação para a Certificação de Programas de Proteção em Pesquisas em Humanos, Inc. Washington, DC, EUA. Hong Kong: Kalberg, 2010.

THEES, M.F.R.S. **A atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na avaliação crítica de ensaios clínicos apresentados para registro de medicamentos biológicos: estudo de caso com Filgrastim.** Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo para obtenção de título de Mestre Profissional de Efetividade em Saúde Baseada em Evidências. São Paulo: UNIFESP, 2010.

TOGNONI G. & LAPORTE J-R. **Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância.** In: Epidemiologia do Medicamento. Princípios Gerais (J-R. Laporte, G.Tognoni & S. Rozenfeld), pp. 43-56, São Paulo – Rio de Janeiro: Hucitec- Abrasco, 1989.

UNITED STATES GENERAL ACCOUNTING OFFICE. FDA drug review: postapproval risks: 1976-85. Washington: United States General Accounting Office; 1990. GAO/PEMD-90-15.

VARGAS, M. et al. **Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa.** Rev. Saúde Pública, 2012; 46 (Supl): 37-40.

VIEIRA, F.P.; REDIGUIERI, Carolina F.; REDIGUIERI, Camila F. **A regulação de medicamentos no Brasil.** Porto Alegre: Artmed, 2013.

VIEIRA, VMM; OHAYON, P. **Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D.** E & G. Economia e Gestão. 2006; 6(13):1-23.